

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE ECONOMIA  
MONOGRAFIA DE BACHARELADO

**AS RELAÇÕES VERTICAIS NA CADEIA DE  
PRODUÇÃO DE VACINAS NO BRASIL**

NICOLE BALLALAI BENEVIDES  
Matrícula: 105040894

ORIENTADOR: Prof. Ronaldo Fiani

CO-ORIENTADORA: Profa. Maria Claudia Vater

MARÇO 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE ECONOMIA  
MONOGRAFIA DE BACHARELADO

**AS RELAÇÕES VERTICAIS NA CADEIA DE  
PRODUÇÃO DE VACINAS NO BRASIL**

---

NICOLE BALLALAI BENEVIDES  
Matrícula: 105040894

ORIENTADOR: Prof. Ronaldo Fiani

CO-ORIENTADORA: Profa. Maria Claudia Vater

MARÇO 2010

*As opiniões expressas neste trabalho são da exclusiva responsabilidade do autor.*

## **RESUMO**

O trabalho analisa a constituição das estruturas verticais do complexo industrial de produção vacinal no Brasil. Trabalha-se com a hipótese de que a estrutura de governança da indústria de vacinas brasileira é afetada pelas especificidades dos ativos, tendo como alicerce teórico a teoria de Custos de Transação de Oliver Williamson. O estudo passa por cada etapa do ciclo de desenvolvimento e produção de uma vacina para identificar os pontos onde estão presentes ativos específicos e então pelas características da indústria de produção de vacinas em geral. É dado enfoque à indústria brasileira, mostrando que a estrutura integrada verticalmente se revela presente no setor de vacinas do Brasil, assim como acontece na indústria mundial.

# ÍNDICE

<b>Introdução .....</b>	<b>5</b>
<b>I – Vacinas .....</b>	<b>7</b>
1.1. A Produção de Vacinas .....	8
<b>II – Custos de Transação e Ativos Específicos: A Teoria de Williamson.....</b>	<b>14</b>
2.1. A Teoria de Custos de Transação .....	14
2.2. Ativos Específicos .....	16
2.3. Estruturas de Governança.....	19
<b>III – Mercado Mundial de Vacinas.....</b>	<b>21</b>
3.1. Os Produtores Mundiais .....	22
<b>IV – A Indústria de Vacinas no Brasil.....</b>	<b>25</b>
4.1. Um Breve Histórico.....	25
4.2. O Mercado Brasileiro .....	26
4.3. Os Produtores Brasileiros .....	30
4.3.1. <i>Fundação Oswaldo Cruz / Bio-Manguinhos</i> .....	31
4.3.2. <i>Instituto Butantan</i> .....	33
4.3.3. <i>Outros Laboratórios Nacionais</i> .....	34
4.4. A Rede de Distribuição dentro do País.....	35
<b>Conclusão .....</b>	<b>38</b>
<b>Referências bibliográficas.....</b>	<b>40</b>
<b>Anexo I.....</b>	<b>43</b>
<b>Anexo II.....</b>	<b>46</b>

## INTRODUÇÃO

A mercantilização das vacinas no Brasil é pouco estudada devido à sua inserção tardia no processo de mercantilização da saúde. A maior parte dos estudos desenvolvidos no campo da vacina aborda a análise epidemiológica, estudos clínicos, tecnológicos, avaliação de políticas em relação ao acesso e cobertura, além de estudos de custo-benefício. Este trabalho tentará fazer uma análise econômica do setor brasileiro de vacinas.

A indústria de vacinas no Brasil tem características muito diferentes da indústria mundial. É curioso verificar que apesar do mercado brasileiro de comercialização de vacinas estar em crescente expansão, ainda não existem empresas privadas produzindo vacinas no país. Aqui, a vacinação pública ainda é maior do que a privada, e o seu principal fornecedor é o próprio segmento público.

No mercado mundial, as empresas líderes são privadas e de origem em países desenvolvidos. O capital envolvido nos investimentos em vacinas é intensivo – somente em pesquisa e desenvolvimento as empresas gastam, em média, mais de dois bilhões de dólares anuais (Temporão, 2002). O marco das grandes empresas farmacêuticas é o investimento cada vez maior em heterogeneidade no processo de acesso aos novos produtos, visto o crescimento da participação dos produtos modernos no volume de venda, que já atinge cerca de 70%.

Não se pode considerar, entretanto, à primeira vista, que o setor brasileiro é atrasado por ser predominantemente público. O sistema de vacinação brasileiro (o Programa Nacional de Imunização) tem superado as recomendações básicas da Organização Mundial de Saúde (OMS) quanto à cesta de vacinas utilizada e ao público alvo atingido em seus programas de vacinação, e tem sido mais abrangente do que aqueles de países com semelhante grau de desenvolvimento e porte econômico. (Moreira, 2002)

Os produtores nacionais também se mostram bastante avançados. Os principais laboratórios tem sido capazes de desenvolver endogenamente vacinas importantes, além de conseguirem acesso a novas tecnologias a partir da absorção de tecnologia desenvolvida externamente. Com o crescimento do mercado público brasileiro os produtores nacionais aumentam seu poder de barganha com os grandes laboratórios internacionais: exigem transferência de tecnologia em troca de acesso aos mercados domésticos.

Como objetivo geral pretende-se estudar a constituição das estruturas verticais do complexo industrial de produção vacinal no Brasil, através da compreensão do seu funcionamento e de suas peculiaridades. A finalidade é entender a composição do setor. Este estudo trabalhará com a hipótese de que a estrutura de governança da indústria de vacinas brasileira e, portanto, o desenho do setor são afetados pelas especificidades de seus ativos.

Estrutura de governança é um conceito derivado da teoria de custos de transação. Através da existência de ativos específicos, entre outros fatores, que geram custos de transação em uma firma ou um setor, é possível enxergar quais os tipos de governança existentes. A parte teórica deste trabalho será um estudo sobre a teoria de Oliver Williamson, que deu origem a esses conceitos.

Dessa forma, o primeiro passo a ser tomado é encontrar os ativos específicos da indústria de vacinas. Isso significa analisar o seu produto – as vacinas – e os seus métodos de produção, e como esses afetam o mercado. Então, será feita uma análise dos impactos no mercado mundial, como ele é constituído e quais são os produtores relevantes.

Para concluir o trabalho, o foco se voltará para a indústria brasileira. Serão ressaltadas as particularidades do mercado brasileiro de vacinas, comparando-o com o internacional. Os produtores nacionais também serão estudados, assim como seus leques de produtos e bases tecnológicas. Dois laboratórios – Bio-Manguinhos e Instituto Butantan – terão maior destaque, já que exercem uma clara liderança e concentram as potencialidades do país nesse segmento da saúde.

## **I – VACINAS**

No setor de vacinas, o produto é muito importante para a explicação da estrutura. A caracterização das substâncias é muito peculiar no setor farmacêutico, o que implica num processo produtivo diferenciado. Sendo assim, a apreciação se iniciará pela descrição do que são vacinas e de como são produzidas.

“Vírus ou bactérias, mortos ou atenuados introduzidos no corpo, para desenvolver resistência à doença. [...] As vacinas têm de ser bastante fortes para desenvolver a resistência do corpo, mas suficientemente fracas para não infectarem o organismo nem causarem doença grave.” (www.dicionarioaurelio.com; 2010)

Vacinas são imunobiológicos compostos de antígenos – substâncias ativas (micróbio, célula de espécie diferente, substância química ou orgânica, etc.) que, introduzidas no organismo, induzem o sistema imunológico a provocar a formação de anticorpos (Ballalai, 2006). Os anticorpos têm a capacidade de se ligar especificamente a uma toxina ou um agente patogênico (bactérias, vírus ou fungos que podem produzir doenças infecciosas) com o objetivo de neutralizá-los.

As características mais importantes de uma vacina dependerão da sua natureza (Ballalai, 2006), ou melhor, do tipo de antígeno nela presente. A natureza da vacina exerce uma influência direta sobre o tipo de agente imunizante que é predominantemente suscitado e que vai mediar a eficácia da proteção. Segundo a Sociedade Brasileira de Imunizações (Sbim), os antígenos usados em imunobiológicos podem ser vírus atenuados, vírus inativados, bactérias mortas e componentes de agentes infecciosos purificados e/ou modificados química ou geneticamente.

### **Vacinas Atenuadas**

As vacinas atenuadas são elaboradas com antígenos virais vivos atenuados, ou seja, antígenos pouco virulentos (com fraca capacidade para produzir doença), mas muito imunogênicos (com capacidade de induzir resposta imunológica). As vacinas atenuadas são as mais potentes, pois induzem resposta imunológica humoral e celular, com produção dos linfócitos mais potentes, portanto quase tão imunogênicas quanto os vírus selvagens (que causam as doenças).



## **Vacinas Inativadas**

As vacinas inativadas são feitas com partes ou componentes dos microrganismos ou suas toxinas, obtidas por diversos processos, fazendo com que o organismo reconheça como um microrganismo estranho e desenvolva uma resposta imunológica. Uma vacina inativada (não-viva) pode ser composta de antígenos polissacarídeos, protéicos ou glico-conjugados.

Vacinas polissacarídicas contêm antígenos de origem bacteriana e não conferem uma memória imunológica, protegendo por tempo limitado. As vacinas protéicas (com antígenos de origem viral) têm características semelhantes às glico-conjugadas (polissacarídeos conjugados a proteínas) e juntas são chamadas de vacinas de proteção conferida, pois estimulam basicamente uma imunidade específica, com memória imunológica.

## **Vacinas Recombinantes**

Algumas vacinas são obtidas por engenharia genética, pela inserção do gene que produz a proteína imunógena em um microrganismo (como o levedo de cerveja), o que permite sua obtenção na forma purificada em grande quantidade. A primeira vacina de DNA recombinante foi a contra hepatite B, outro exemplo hoje é a vacina contra o HPV.

### **1.1. A Produção de Vacinas**

A produção de imunobiológicos não pode ser analisada da mesma forma que a produção farmacêutica comum.

“Os imunobiológicos diferem das drogas químicas, na medida em que normalmente não podem ser caracterizados molecularmente; seus princípios ativos, tais como bactérias, vírus ou microrganismos geneticamente modificados são de enorme complexidade, bem como têm a capacidade de variar de preparação para a preparação.” (www.who.int, 2009)

## **Desenvolvimento de produtos**

Segundo Plotkin (2008), o desenvolvimento de vacinas consiste em utilizar um novo antígeno ou imunógeno identificado na fase de pesquisa, e desenvolver esta substância em um novo produto final, que pode ser avaliado através de estudos pré-clínicos e clínicos para determinar a segurança da vacina resultante. Durante este processo, são definidos os componentes do produto, os materiais de procedimento, as especificações do produto final e do processo de fabricação.

O nível de escala utilizado durante o desenvolvimento normalmente é significativamente menor do que o utilizado na fabricação final. No processo de desenvolvimento, normalmente, já são aplicadas as fases de ensaios clínicos. Somente durante a Fase III dos testes clínicos<sup>1</sup>, os lotes utilizados no desenvolvimento serão fabricados em grande escala. Mesmo durante este processo o produto já é fabricado de acordo com as boas práticas de fabricação correntes.

## **Fabricação de vacinas**

O fabrico de vacinas é composto por várias etapas básicas que resultam no produto acabado (Plotkin, 2008). O primeiro passo é a produção do antígeno a ser usado para induzir uma resposta imune. Esta etapa inclui a geração do agente patogênico em si (para sua posterior desativação ou o isolamento de uma de suas partes) ou a geração de uma proteína recombinante derivada deste patogênico. Algumas vacinas em desenvolvimento utilizam, nesta fase, metodologias adicionais.

O próximo passo é a liberação do antígeno do substrato e seu isolamento do ambiente utilizado para o seu crescimento. Em seguida é feita a purificação deste antígeno e a formulação da vacina. A formulação consiste em combinar todos os componentes que

---

<sup>1</sup> Teste clínico é qualquer tipo de estudo que avalie os efeitos clínicos, farmacológicos ou efeitos colaterais de medicamentos em seres humanos. A pesquisa clínica está dividida em várias fases, cada uma com um determinado objetivo. Essas fases acontecem em uma seqüência fixa.

Fase I: São ensaios de farmacologia clínica e toxicidade no homem, relacionados à segurança e não à eficácia.

Fase II: São estudos piloto de eficácia; ensaios iniciais de investigação clínica do efeito do tratamento, em pequena escala de eficácia e segurança do produto, com monitoramento cuidadoso de cada paciente. No caso das vacinas testa-se a imunogenicidade e a reactogenicidade.

Fase III: Avaliação em larga escala do tratamento. O produto que se mostrou eficaz é comparado em larga escala com o tratamento padrão disponível para mesma condição médica.

Fase IV: Etapa pós-comercialização organizada para acompanhar e monitorar os efeitos do produto, em especial os eventos adversos raros e os que podem acontecer algum tempo depois do seu uso. Nessa fase, busca-se estabelecer a efetividade da vacina, ou seja, o impacto determinado pelo seu uso sobre a morbidade da doença. (Otero, 2003; Homma et al, 2003)

constituem o produto final e misturá-los uniformemente em um único recipiente. A fórmula da vacina é projetada para maximizar a sua estabilidade, de forma a garantir uma distribuição eficiente e contemplando as preferências de apresentação final do produto. Finalmente, os frascos, de dose única ou múltipla, são individualmente preenchidos de vacina, fechados com rolhas ou agulhas estéreis e revestidos com uma tampa exterior para evitar a entrada de corpos estranhos.

Nas fases finais, as operações são conduzidas em um ambiente altamente controlado. Os funcionários devem vestir roupas especiais de proteção para evitar qualquer contaminação acidental nas áreas críticas, e é realizado o monitoramento de ambientes e superfícies críticas. As vacinas também podem ser adversamente afetadas por condições de armazenamento e distribuição impróprias. A sensibilidade de vacinas a condições ambientais adversas, particularmente temperaturas extremas, varia em função da sua composição. O controle de qualidade, neste momento, geralmente consiste em testes de segurança, potência, pureza, esterilidade e outros testes específicos para cada produto.

### **Testes Analíticos**

O nível de complexidade tecnológica da produção de vacinas, e junto a isso o fato de estas serem administradas em indivíduos saudáveis – na sua grande maioria crianças – exigem um alto controle de qualidade. É essencial assegurar que as vacinas sejam eficientes (capazes de prevenir doenças infecciosas sem causar danos colaterais), o que necessita de um sistema de normas, regulamentos e testes muito bem elaborado.

Os testes de análise de vacinas são essenciais para evidenciar que a vacina, ou qualquer dos seus componentes, cumpre as especificações definidas pelas licenças biológicas. A maioria das vacinas em *bulk*<sup>2</sup> deve ter a segurança e a eficácia testadas pelo produtor e por uma autoridade reguladora nacional, como a ANVISA, por exemplo, para obter a liberação prévia para a formulação final e a embalagem do produto.

Em meados da década de 1990, foi desenvolvido o conceito de “*produto biológico bem caracterizado*”, que foi definido como uma entidade química, cuja identidade, pureza, potência e tamanho podem ser determinadas e controladas através de ambos os testes analíticos e de controle do processo de fabricação (Plotkin, 2008).

---

<sup>2</sup> Bulk: termo em inglês utilizado no meio farmacêutico para denominar produção a granel.

A vantagem dos produtos bem caracterizados é que se pode relacionar a sua estrutura molecular com o seu funcionamento. Dessa forma, o fabricante tem a possibilidade de fazer mudanças no processo depois de o produto ter sido licenciado, eliminando a necessidade de uma segunda autorização sanitária para a sua distribuição no mercado. O investimento na “caracterização” do produto seria validado pela diminuição dos custos, entre outros, de burocracia sanitária.

As atuais tecnologias analíticas permitem a aplicação desta definição para a maioria das proteínas de DNA recombinante e produtos de anticorpo monoclonal. Devido à sua complexidade, tamanho e estrutura da molécula e da incapacidade de caracterizar e quantificar plenamente todos os parâmetros analíticos e biológicos, vacinas em geral, não satisfazem os critérios de "bem caracterizado".

Assim os estudos recentes para desenvolvimento de vacinas concentraram-se em identificar moléculas que possam satisfazer esses critérios. Para compreender e caracterizar a estrutura da molécula-alvo, são testados os processos de resposta por etapas usando uma variedade de técnicas analíticas.

Muitos desses testes são usados durante as atividades do processo de validação para demonstrar a capacidade e robustez do processo. Os testes de identidade biológica também incluem uma grande variedade de testes concebidos para serem específicos para as características singulares da estrutura molecular ou de outras propriedades das vacinas. O teste de identidade pode incluir um ou vários exames complementares, incluindo físico-químicos, biológicos ou ensaios imunológicos.

A maioria das vacinas são moléculas grandes que dependem tanto da sua composição bioquímica quanto da sua configuração física para fornecerem a resposta imunológica desejada. Diferentemente de moléculas pequenas, que podem ser esterilizadas a vapor, a maior parte das vacinas é preparada assepticamente, o que exige maiores testes que garantam a esterilidade do produto. O teste de esterilidade é utilizado para vacinas em *bulk* e em dosagem final, mas ainda oferece uma garantia limitada porque apenas uma amostra do *bulk* e do lote do produto acabado pode ser testada.

Os testes físicos e químicos são realizados nas formulações finais e nas formas farmacêuticas para caracterizar o material. Estes testes incluem pH, quantificação de conservantes, quantificação de adjuvantes, uniformidade, partículas em suspensão, a perda por secagem, e

umidade residual e dissolução para dosagem finais liofilizadas. Um subconjunto de testes de liberação fornece uma avaliação da estabilidade, a fim de garantir que as vacinas continuem a se adequar às especificações dos produtos ao longo do tempo.

### **Diferenças na Produção**

Cada vacina é diferente da outra. Mesmo que sejam contra a mesma doença, cada laboratório tem sua forma de produzir; as cepas atenuadas, os conteúdos antigênicos, os adjuvantes e os conservantes podem ser diferentes.

A produção de antígenos para a primeira fase do processo produtivo é específica para cada tipo de agente patogênico. Segundo Plotkin (2008), os vírus são cultivados em células, sejam células primárias ou linhas celulares contínuas. Bactérias patogênicas são cultivadas em biorreatores utilizando o meio desenvolvido para otimizar o rendimento do antígeno, mantendo a sua integridade. Proteínas recombinantes podem ser fabricadas em bactérias, leveduras ou cultura celular.

Na etapa seguinte, a forma de liberação do antígeno também difere de acordo com o tipo de agente (Plotkin, 2008). Esta pode ser um isolamento de vírus livres de células, de proteínas secretadas de células ou de células que contêm o antígeno do meio usado. A purificação do antígeno, no que diz respeito às vacinas compostas de proteínas recombinantes, pode envolver muitas operações unitárias de processos como a ultra-filtração e a cromatografia de coluna. Para uma vacina inativada viral, pode haver uma simples inativação dos vírus isolados, sem nenhuma purificação suplementar.

Os componentes utilizados na formulação da vacina vão depender do tipo de vacina que está sendo fabricado (Plotkin, 2008). A vacina formulada pode incluir um adjuvante para melhorar a resposta imune, estabilizadores para prolongar a vida de prateleira e/ou conservantes para permitir a distribuição em frascos múltiplos.

As vacinas atenuadas não precisam de um adjuvante em sua composição, pois seu antígeno vivo já é suficientemente imunogênico (capaz de estimular a resposta imune). Já as vacinas inativadas, geralmente, apresentam um adjuvante em sua composição por não serem capazes de se multiplicar no indivíduo vacinado. O tipo de adjuvante usado em vacinas inativadas ainda depende de qual agente patogênico está se tentando reproduzir; pode ser empregado o alumínio (o mais comum), complexos virais e compostos químicos avançados.

O uso de conservantes varia não apenas com a vacina fabricada, mas também com a escolha de cada fabricante. Vacinas atenuadas podem ser acompanhadas apenas de antibióticos, pois não inativam os vírus vacinais. As inativadas, entretanto, podem conter substâncias químicas diversas, escolhidas a critério do laboratório. O uso de estabilizadores é menos variável. Em geral, apenas vacinas atenuadas os utilizam, por serem mais termoinstáveis do que as não-vivas.

Ainda segundo Plotkin (2008), mesmo no processo de fechamento dos frascos existem especificidades para cada imunobiológico. Se a vacina vai ser liofilizada (desidratada por sublimação), por exemplo, as rolhas são inseridas apenas parcialmente para permitir que a umidade escape durante o processo de liofilização. Os produtos liofilizados ainda acompanham em seus frascos um líquido de suspensão, constituído geralmente por água para injeção, podendo conter proteínas e outros componentes originários dos meios de cultura ou das células utilizadas no processo de produção das vacinas.

É possível concluir que as vacinas são um produto com características bastante peculiares e fabricações muito específicas. Dessa forma, para que seja feito um estudo sobre a estrutura do setor, esse trabalho vai utilizar a Teoria de Custos de Transação de Oliver Williamson. A teoria de Williamson explica as estruturas de empresas e setores através da análise do que o autor chama de “ativos específicos”. Pode se adiantar que as vacinas se enquadrarão na definição de ativo específico, mais adiante neste trabalho.

A especificidade da produção de cada vacina ainda pode ser evidenciada no fato de que para 11 tipos diferentes de vacinas existem 11 diferentes processos de fabricação, como mostra o Anexo I. O quadro considera apenas a forma de fabricação de um laboratório por doença; existem ainda diferenças entre as formulações de uma mesma vacina, fabricada por produtores diferentes.

## **II – CUSTOS DE TRANSAÇÃO E ATIVOS ESPECÍFICOS: A TEORIA DE WILLIAMSON**

A teoria de Oliver E. Williamson será muito importante para a elaboração deste trabalho. A Teoria dos Custos de Transação (TCT) explica as estruturas de empresas e setores através da análise do que o autor chama de “ativos específicos”. A escolha dessa teoria deve-se ao fato desta ser cabível para explicar uma quantidade relevante de diferentes tipos de estruturas.

### **2.1. A Teoria de Custos de Transação**

O conceito utilizado por Williamson para definir uma transação é uma relação entre agentes, que pode ser expressa através da figura institucional do contrato, que regulamenta essa relação. Custos de transação são “os custos de negociar, redigir, e garantir o cumprimento de um contrato” (Fiani, 2002).

A abordagem da teoria de custos de transação de Williamson está focada sobre problemas que envolvem a dependência bilateral em um acordo. Os agentes estão sujeitos às necessidades de adaptações contratuais, não apenas em virtude dos imprevistos, mas também ao comportamento estratégico que resulta na quebra de contrato. Pode-se dizer que o ato de comprar e vender acarreta custos para “se defender”, e esses são chamados de custos de transação.

A TCT analisa as condições de uma transação, nas quais seus custos se tornam expressivos. Os custos de transação são significativos quando da ocorrência de um conjunto de hipóteses: racionalidade limitada, complexidade e incerteza, oportunismo e especificidade de ativos.

Segundo H. Simon (Williamson, 1985), os agentes têm incapacidade de trabalhar com todas as possíveis variáveis que interferem em um fenômeno. O comportamento humano enfrenta limitações cognitivas, mesmo que esteja agindo em busca da maximização da racionalidade. Essa barreira impossibilita a antecipação de todas as circunstâncias futuras para que essas possam ser incorporadas nos contratos.

A racionalidade limitada só não seria um entrave a elaboração dos contratos no caso de haver um meio ambiente previsível. Portanto, é uma condição *si ne qua non* que exista incerteza e complexidade do ambiente para existir custos de transação.

Encontra-se na literatura duas definições de incerteza. Alguns definem incerteza como risco, onde se identificam os eventos possíveis e são atribuídas probabilidades; outros a definem como a total impossibilidade de identificar eventos futuros. Em ambos os sentidos, a incerteza dificulta a análise dos efeitos sobre a transação.

A combinação de racionalidade limitada, complexidade e incerteza gera assimetria de informação (Fiani, 2002), ou seja, uma defasagem de conhecimento entre as partes envolvidas na transação. Essa assimetria, que pode afetar as condições do contrato e aumentar os custos de transação, possibilita ações oportunistas de partes do acordo.

O oportunismo é uma forma de comportamento baseado no interesse próprio. Para a TCT, oportunismo não é a exploração de ganhos oferecidos pelo ambiente, mas um comportamento baseado na astúcia – a transmissão de informação seletiva, distorcida e promessas “auto-desacreditadas” sobre o comportamento futuro do próprio agente.

O comportamento oportunista pode ser de forma ativa ou passiva e também pode ser *ex-ante* ou *ex-post*. Antes da transação, existem custos de procura de informação, de busca de conhecimento sobre a outra parte da transação, entre outros, e nesse momento o desvirtuamento de dados encarece a transação. Depois de firmado o acordo, o oportunismo pode aumentar os custos de mensurar e monitorar a transação ou gerar conflitos custosos a serem resolvidos.

A última condição necessária para a existência de custos de transação é a presença de ativos específicos. “A especificidade dos ativos transacionados reduz, simultaneamente, os produtores capazes de ofertá-los e os demandantes interessados em adquiri-los.” (Fiani, 2002) As transações com pequenos números de agentes, isto é, que possuem ativos específicos, são essenciais para o oportunismo. Um número alto de agentes possibilita a rivalidade, que reduz a chance de ações oportunistas.

A existência de custos de transação é dada, em parte, pelo grau de especificidade dos ativos de uma empresa. Assim, para a formulação de contratos complexos, tendo em vista a redução



de ações oportunistas e de quebras de acordos, é fundamental a análise dos ativos e de suas especificidades, que será feita mais adiante.

Os custos de transação são a explicação do porque da existência das empresas. Os mecanismos de mercado possuem custos, e a presença desses impede um mundo em que inúmeros indivíduos transacionam em cada etapa da atividade econômica e que a divisão do trabalho é explorada ao máximo. Para tentar minimizá-los os agentes formam organizações que decidem a alocação de fatores internamente, sem ter que recorrer ao mercado.

A decisão dos agentes de integrar ou não as etapas da produção vai estar sujeita ao nível dos custos de “ir ao mercado”. Estes, por sua vez, vão depender do grau de especificidade dos ativos. Conforme será explicado a seguir, quanto maior a especificidade a tendência será de que mais etapas sejam realizadas dentro da firma.

## **2.2. Ativos Específicos**

Primeiramente, é necessário conceituar o que são especificidades de ativos. A teoria de ativos específicos foi formulada por Williamson, que os definiu como “ativos especializados que não podem ser reempregados sem sacrifício de seu valor produtivo se contratos tiverem que ser interrompidos ou encerrados prematuramente”. (Williamson, 1985).

Outra definição importante é que ativos específicos são aqueles que têm alto valor para uma empresa e baixo para as outras, dado que suas características particulares impossibilitam o seu uso geral. Isso significa que existe dificuldade de alocação alternativa do ativo – a sua peculiaridade gera custos de saída ao investidor.

O investidor pode incorrer em perda total, ou significativa, do valor do ativo, o que o fará avaliar com maior atenção se vale a pena, ou não, realizar o investimento. A alta especificidade de ativos se traduz em prejuízo a uma, ou ambas as partes envolvidas na transação, caso esta não se concretize.

A possibilidade da perda do valor do ativo, se o acordo for rompido, faz com que as empresas tentem se resguardar. Isso implica em maiores custos contratuais, ou seja, custos de transação. As empresas buscam formas de minimizar tais custos de transação, criando mecanismos

contratuais que desestimulem divergências entre as partes e, caso estas surjam, as resolvam rapidamente.

Assim, a especificidade de ativos define os tipos de relações contratuais. De acordo com a interpretação da teoria dos custos de transação, a presença de ativos específicos faz com que a coordenação da interação entre os agentes por relações mercantis puramente competitivas apresente ineficiências.

Apenas quando a especificidade dos ativos é desprezível, a estrutura de gestão mais eficiente, em termos transacionais, se constituiria no mercado puro, "impessoal", em que o conteúdo dos contratos limita-se, na maioria das vezes, a prazos de entrega ou formas de pagamento.

A decisão da empresa, então, levará em consideração o grau de especificidade dos seus ativos. Uma alternativa a um alto grau seria evitar a dependência de fontes externas para o fornecimento do insumo ou serviço em questão, realizando movimentos de integração vertical. Quanto mais específico o ativo, maior será a busca pela verticalização da empresa (Williamson, 1996).

Em princípio, parece uma contradição citar que as firmas buscam ativos específicos, mesmo cientes de que estes, além de representarem uma barreira à saída, poderão gerar elevados custos de transação para as mesmas. Entretanto, torna-se mais fácil entender o motivo desta busca, quando pensamos o que aconteceria caso a firma não a fizesse.

Ao recorrerem ao mercado, as firmas terão acesso a ativos "genéricos", que todas as outras possuem, e terão que enfrentar alguma concorrência. O investimento em ativos específicos visa uma diferenciação, e a possibilidade de alcançar uma maior parcela do mercado. Essa diferenciação ocorre por conta da exclusividade que as barreiras à entrada e à saída geram em um determinado setor.

O motivo da existência de barreiras pode ser explicado pelos tipos de peculiaridades de um ativo, por suas características. Cada ativo pode ter quatro diferentes fontes de especificidades.

❖ **Especificidade Locacional:** Ocorre sempre que etapas sucessivas de uma atividade econômica têm de ser localizar próximas fisicamente umas das outras, de forma a economizar custos de estoque, transporte e outros condicionantes. Os ativos, uma vez estabelecidos, podem ser de realocação impraticável ou de custo impeditivo.

❖ **Especificidade Física:** Diz-se de ativos que possuem, em sua constituição ou desenho, uma finalidade específica. Máquinas e equipamentos diferenciados, confeccionados sob encomenda, são representativos.

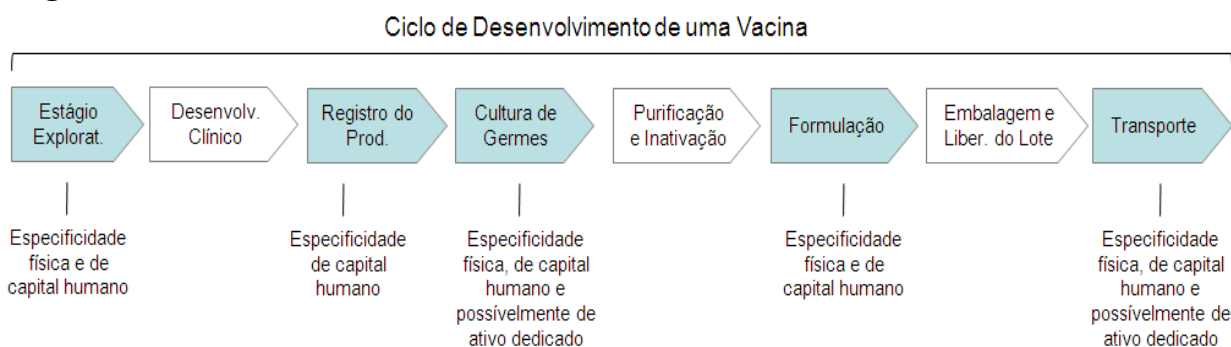
❖ **Especificidade de Capital Humano:** Esta se origina do processo de “aprender fazendo” (“learn by doing” no original) dos funcionários de uma empresa. É, portanto associada ao conhecimento tácito acumulado pelos indivíduos em determinadas atividades, com aplicabilidade limitada em outros setores, ou empresas. Assim, empregados vinculados a fins muito específicos, terão estímulos para considerar tal fato nos seus contratos de trabalho.

❖ **Especificidade de Ativos Dedicados:** São investimentos em plantas com finalidade de atender aos interesses de um cliente. Nesse caso, não havendo o cumprimento do contrato, haverá capacidade ociosa.

É possível perceber que a produção de imunobiológicos envolve mais de um tipo de especificidade. O fato do desenvolvimento e fabricação de vacinas serem diferentes daqueles de outros tipos de produtos farmacêuticos exige equipamentos próprios, como por exemplo os filtros de ar especiais para os ambientes controlados, caracterizando especificidade física. Esse mesmo fato faz com que seja necessário capital humano específico, pessoas treinadas que tenham conhecimento sobre o produto.

A especificidade de capital humano pode ser avaliada como a mais importante no setor, pois o desenvolvimento de vacinas e as novas descobertas biotecnológicas dependem do conhecimento humano. Ainda pode existir especificidade de ativos dedicados, caso haja movimentos de terceirização em alguma etapa da produção (como por exemplo no transporte), pois os ativos terão de ser reservados para imunobiológicos na maior parte dos casos.

**Figura 2.1.**<sup>3</sup>



<sup>3</sup> Ver Anexo II que mostra detalhadamente o ciclo de desenvolvimento e produção de uma vacina.

### **2.3. Estruturas de Governança**

Em busca de minimizar os problemas de uma transação e encontrar certa previsibilidade na mesma, contratos são formal ou informalmente estabelecidos e são criadas as estruturas de governança. Estruturas eficientes, isto é, minimizadoras de custos, são aquelas em alinhamento com os atributos das transações.

Williamson, em sua teoria, distingue três níveis de especificidade nas transações – três tipos de “investimentos realizados” – e analisa, a partir deles, as formas de estrutura das empresas. A frequência das transações também são fontes de explicação para o “arcabouço institucional” no qual as transações são realizadas. Cada situação exige uma diferente forma de estrutura de governança, que pode ser hierárquica, de mercado ou híbrida.

As empresas recorrem à governança pelo mercado quando as transações, independentemente da frequência, envolvem ativos não-específicos, ou seja, em uma transação não-específica. Os ativos envolvidos nessa relação são de aplicação e uso comum, padronizados e sem espaço para grandes diferenciações. Assim, não há barreiras à entrada ou à saída e o número de empresas é grande, possibilitando disputas de concorrência.

Quanto menos específica e mais ocasional for a transação, mais a relação de compra e venda vai se aproximar de um mercado “puro” (Williamson, 1996). A forma de organização via mercado está condicionada ao sistema de preços e nela predominam os contratos “clássicos”, caracterizados por transações isoladas, discretas e com regras claras.

Em oposição extrema, estão as transações com ativos específicos, aquelas com ativos de mercado muito limitado. Neste tipo de transação, a saída do investimento é muito custosa e, por isso, a continuidade do acordo é essencial para a tomada de decisões. Entretanto, as transações precisam ser recorrentes para que a continuidade seja significativa. A princípio, as duas partes envolvidas se interessam para que a relação não seja interrompida, mas em relações de pouca frequência no tempo esse interesse não é relevante.

Entre as duas situações, encontra-se a relação mista. Essa forma intermediária contempla tanto uma situação em que os ativos específicos não têm custos de transação muito altos, quanto um caso onde haja um mix de diversos tipos de ativos.

Em transações ocasionais que contenham algum nível de especificidade, o mais adequado é utilizar a Governança Trilateral (Fiani, 2002). Nessa estrutura é escolhida, *ex-ante*, uma terceira parte para uma posição de autoridade diante de conflitos ou até mesmo para avaliar se a transação está ocorrendo de forma correta.

A Governança Específica de Transação é a melhor estrutura em casos de transações recorrentes, mesmo que essas não sejam completamente específicas. Quanto mais tempo durar a transação, maior a chance de cobrir os custos de uma estrutura exclusiva para ativos sem padrão. Essa governança pode ser hierárquica ou não, de acordo com o grau de especificidade dos ativos envolvidos.

Segundo Fiani (2002), a verticalização, isto é, a busca por uma estrutura unificada e hierarquizada, acontece na medida em que cresce a especificidade das transações. A alternativa para transações menos específicas, ou mistas, é a Governança Bilateral. Essa estrutura, também chamada de contrato de relação, não estipula contratos detalhados, mas limites e autoridades para execuções e possíveis conflitos. Nela, as partes conservam sua autonomia. Quando esse modo de governança se torna inviável por conta dos altos custos de monitoramento, a organização interna é a solução para gerir o sistema.

Tabela 2.1 - Características das Transações

	Não-Específicas	Mistas	Específicas
Ocasionais	Governança de Mercado	Governança Trilateral	Governança Trilateral
Recorrentes	Governança de Mercado	Governança Bilateral (Contrato de Relação)	Organização Interna (Empresa)

Fonte: Williamson *apud* Fiani (2002)

### **III – MERCADO MUNDIAL DE VACINAS**

Tendo começado como um investimento público de pesquisa de cunho social, a produção e a comercialização de vacinas são, hoje, grandes negócios. O setor, que teve uma dinâmica restrita até o final da década de 1970, manteve por um bom período a hegemonia dos produtores tradicionais e o desinteresse da grande indústria. O número de vacinas desenvolvidas nos últimos 40 anos é superior ao número de novas vacinas que foram obtidas desde a descoberta da primeira vacina (contra o vírus da varíola) em 1796, por Jenner, até a década de 1960 (Gadelha, 2002).

Nos últimos anos, a indústria de vacinas (tanto produção como pesquisa e desenvolvimento) é das que mais vem sendo impactadas pela moderna biotecnologia na área da saúde. No âmbito da pesquisa, as novas trajetórias tecnológicas, baseadas no DNA recombinante e nos métodos modernos de bioprocessamento, começam a permitir a obtenção de novas vacinas. Além das possibilidades tecnológicas associadas ao novo paradigma, o avanço possibilita o desenvolvimento de vacinas já existentes com maior eficiência, eficácia e menores riscos.

O surgimento da nova biotecnologia em vacinas também constituiu um fator essencial para a mudança na configuração do setor e para o ressurgimento do interesse de empresas líderes do oligopólio farmacêutico pela área. As grandes empresas transnacionais do mercado farmacêutico lideram as inovações, tanto pela pesquisa endógena como pela capacidade de estabelecer consórcios com pequenas empresas de biotecnologia e universidades.

As novas formas de organização da produção, as novas biotecnologias e a revolução microeletrônica somente poderiam ser enfrentadas com esforços não marginais visando ao desenvolvimento tecnológico e a reestruturação das bases tradicionais de organização da produção. É possível observar uma nítida correspondência entre a retomada do dinamismo em inovações da indústria e a entrada destas empresas no segmento, assim como a proliferação de alianças estratégicas com empresas de base tecnológica e instituições acadêmicas.

Com esta onda de inovações e o potencial de aplicação das novas tecnologias – a vacina contra a hepatite B, de acordo com Gadelha (2002), foi um dos primeiros produtos em saúde introduzidos no mercado obtidos por engenharia genética – as empresas farmacêuticas identificaram no setor uma “porta de entrada” nas novas biotecnologias. Como decorrência, uma atividade que durante um longo período tinha ficado concentrada em instituições

públicas, acadêmicas ou privadas com ações de caráter social, se tornou um mercado economicamente atrativo. Os grandes laboratórios privados dominaram o mercado dos países desenvolvidos e têm presença cada vez mais forte naqueles em desenvolvimento.

### 3.1. Os Produtores Mundiais

O conjunto de produtores do mercado mundial pode ser classificado em três grupos: produtores privados multinacionais com alta taxa de inovação em produtos e amplo acesso aos mercados internacionais; empresas tradicionais públicas e privadas em países industrializados com forte capacidade na produção de vacinas tradicionais e acesso à produção de novos produtos através de licença; e produtores públicos de países em desenvolvimento com produção significativa de vacinas tradicionais e potencial acesso aos produtos modernos por meio de acordos de transferência de tecnologia.

A produção privada de vacinas no mundo está hoje concentrada em poucas empresas multinacionais, todas com origem em economias avançadas. De acordo com Temporão (2002), no ano de 2000, o volume de vendas do mercado mundial atingiu 7 bilhões de dólares, com uma alta concentração: quatro grandes empresas farmacêuticas concentravam 80% do mercado.

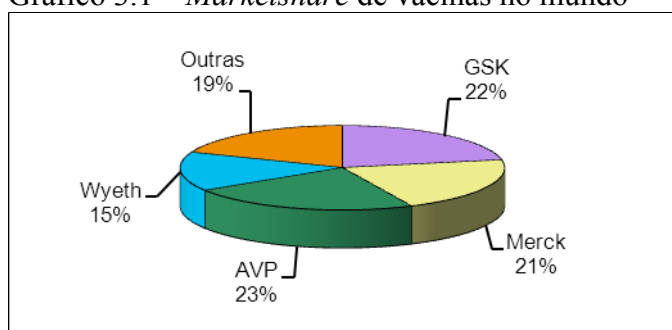
Tabela 3.1 - A Indústria de Vacinas: O Mercado Mundial 2000

<b>Empresas</b>	<b>Vendas (US\$ 1.000)</b>	<b>%</b>
GSK	1.493.208	21,6
Merck Sharp & Dohme	1.424.078	20,6
Aventis Pasteur	1.410.252	20,4
Wyeth	1.147.558	16,6
<b>Sub Total</b>	<b>5.475.096</b>	<b>79,2</b>
Outras	1.437.904	20,8
<b>Total Geral</b>	<b>6.913.000</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Greco (2002) apud Temporão (2002)

O oligopólio do mercado de vacinas é resultado de uma tendência de estratégia mercadológica e econômica de concentração da atividade. Em busca da consolidação de seus mercados e da conquista de novos, os laboratórios procuram incorporações e alianças tecnológicas e comerciais – que envolvem trocas de informações técnicas, licenciamento de patentes, utilização de cepas comuns.

Gráfico 3.1 – *Marketshare* de vacinas no mundo



Fonte: Temporão (2002)

Para alcançar seus objetivos, as empresas almejam a máxima redução dos custos e da margem de risco, levando ao estabelecimento de esquemas de produção em parceria, com o uso de concentrados e produtos intermediários de outros laboratórios.

“Estamos reduzindo riscos, ampliando e equilibrando o nosso portfólio, diversificando via novos produtos que apresentam potencial, mas também capturando plenamente as oportunidades para os nossos produtos em todas as fronteiras geográficas.”  
(www.gsk.com, 2009)

Em contrapartida, utilizam direitos de propriedade intelectual, segredos industriais e patentes, um dos principais obstáculos à incorporação de novas tecnologias por parte dos outros laboratórios, em especial de países em desenvolvimento.

No setor de produção de vacinas também é importante que se tenha em mira a economia de escala, o aumento de retorno dos investimentos e, principalmente, a especialização e o domínio da tecnologia. O conhecimento tecnológico é o que possibilita o desenvolvimento de novos produtos. Esses proporcionam um lucro mais elevado do que as vacinas clássicas, cujo mercado exige altos esforços de manutenção, já que essas também são dominadas pelos produtores públicos.

Por outro lado, o desenvolvimento de uma nova vacina é sumamente complexo por envolver etapas e fases que exigem diferentes especializações. Algumas etapas são muito longas, sobretudo as de pesquisa e avaliação clínica, com fases I, II e III, que podem durar mais de 10 anos. Requerem equipes multidisciplinares e uma soma de recursos humanos, científicos, tecnológicos e econômicos que estão fora do alcance de um laboratório que atua de forma isolada.



O que assegura a auto-sustentação econômica dos laboratórios multinacionais é o sistema de dualidade de preços. A demanda privada, em especial a dos países ricos, aceita preços mais altos, que são capazes de cobrir o retorno dos investimentos em pesquisa e desenvolvimento e ainda proporcionar o lucro para capitalizar as operações e permitir retorno aos sócios e acionistas.

Já o mercado público, ou seja, governos e grandes organizações que doam vacinas a países considerados mais pobres, como a Unicef e a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), compram vacinas em quantidades volumosas através de licitações, obtendo preços muito inferiores. Apesar de este preço cobrir apenas a margem operacional da produção, a quantidade é essencial para estabelecer a economia de escala, que tem no setor de imunobiológicos relação direta com o custo final.

O governo brasileiro tem uma posição de comprador monopsônico que lhe garante preços baixos. Mesmo assim, como será explicado mais adiante, ele opta em diversas ocasiões por comprar vacinas através da OPAS, que tem maior poder de barganha. Para entender melhor a postura do mercado público de vacinas do Brasil, é preciso analisar o mercado pela ótica da oferta nacional de vacinas.

## **IV – A INDÚSTRIA DE VACINAS NO BRASIL**

### **4.1. Um Breve Histórico**

A indústria de vacinas passou a ser objeto de investimentos privados de grande magnitude. Entre 1985 e 1990, o mercado mais do que duplicou (Gadelha, 2002), tornando evidente o elevado dinamismo da indústria de vacinas em termos internacionais. Pode se considerar que o setor de vacinas se configurou como um segmento da indústria farmacêutica (Gadelha & Temporão, 1999), onde as empresas participantes exercem sua liderança em grupos específicos de produtos (por segmentos que possuem uma base tecnológica próxima).

A indústria farmacêutica é caracterizada por assimetrias de tamanho e poder econômico entre as empresas. A reprodução dessa característica para o segmento de vacinas, como tem sido a tendência com muitas outras, é um desafio para empresas de menor porte e para os países menos desenvolvidos. As iniciativas “independentes” de produção de vacinas precisam enfrentar grandes concentrações internacionais. Na América Latina, apenas produtores do Brasil e de Cuba conseguiram manter o dinamismo de sua produção nacional.

Para entender a estrutura da indústria de imunobiológicos no Brasil, é preciso antes entender como ela foi formada no último século. A conformação de um parque tecnológico quase que exclusivamente público encontra explicação nos problemas ocorridos na década de 70, relativos à qualidade de algumas vacinas importadas, e a crise de abastecimento na década seguinte.

Antes da década de 1980, a demanda por vacinas era baixa, suprida por importações e por fabricação nacional privada. Com o Programa Nacional de Imunizações (PNI), criado em 1973, aumentou a demanda e os controles de qualidade, evidenciando diversos problemas. Os produtos importados não tinham, aqui, uma estrutura de controle sanitário adequada e os produzidos nacionalmente, além de não serem suficientes para o novo patamar de abastecimento, eram de baixa qualidade (Moreira, 2002).

Frente aos novos requisitos da política de saúde, os laboratórios produtores privados interromperam a produção, desencadeados pelo encerramento das atividades do Laboratório Sintex, o principal do país na época. Seu fechamento estava ligado ao fortalecimento do

controle de qualidade, com a criação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, em 1981, que condenou diversas linhas de produtos disponíveis no mercado (Gadelha, 1996).

Foi deflagrada, então, uma crise de abastecimento de soros e vacinas (em especial a tríplice bacteriana – DTP). Essa situação foi essencial para decisão de fundar um parque nacional tecnologicamente capacitado e em condições de reduzir a alta dependência externa do país no setor de imunobiológicos.

Neste contexto, foi lançado, em 1985, o Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos (PASNI), com a idéia básica de estabelecer uma ação coordenada entre os produtores nacionais, estimulando os investimentos e a melhoria da qualidade da produção local, de maneira a se atingir a auto-suficiência nos produtos vinculados aos programas de saúde.

As metas iniciais não foram integralmente atingidas. Hoje, o país ainda depende fortemente de importações, inclusive de vacinas tradicionais; contudo, estruturou-se no Brasil a “maior capacidade de produção de vacinas da América Latina e, certamente, uma das maiores no âmbito dos países menos desenvolvidos” (Gadelha, 2002: 49). Em termos econômicos, o PASNI também permitiu um significativo incremento no faturamento dos produtores locais e produziu efeitos importantes na retenção de divisas.

#### **4.2. O Mercado Brasileiro**

O mercado de vacinas brasileiro é dividido em dois segmentos: público e privado. Os compradores privados de vacinas são basicamente clínicas de vacinação, hospitais particulares, consultórios médicos e empresas (que fazem campanhas sazonais de vacinação). No setor público, o Ministério da Saúde demanda vacinas para disponibilizar, através do Sistema Único de Saúde (SUS), aquelas previstas no Programa Nacional de Imunizações (PNI). Os estados e municípios também podem fazer aquisições complementares se forem de seu interesse.

Enquanto o segmento privado comercializa todos os tipos de vacina, o mercado público oferece à população, em geral apenas as vacinas básicas indicadas pelo Ministério da Saúde.

O fato é que o PNI, por restrições orçamentárias, não pode disponibilizar aos usuários do SUS, desde o início, produtos eficazes e disponíveis no mercado, enquanto o segmento privado os oferece aos que podem pagar diretamente pelos mesmos produtos.

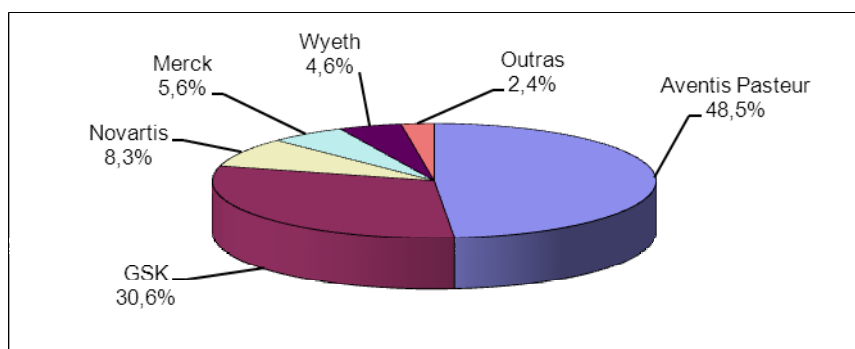
Evidencia-se que a dinâmica do mercado ao estabelecer relações e fluxos obedece à lógica implícita no ciclo de vida dos distintos produtos e à estratégia de preços administrados pelos produtores centrais. Nas fases de lançamento e de penetração no mercado, quando predominam poucos produtores (normalmente apenas um) e altos preços, os produtos encontrados e utilizados nos países centrais são oferecidos apenas no segmento privado.

Já na fase de maturidade, quando a entrada de vários produtores leva à redução dos preços, os produtos são incorporados ao PNI e utilizados em larga escala. Essa situação, verdade para a grande maioria dos casos, encontra algumas exceções. A vacina do rotavírus, por exemplo, foi implementada no programa nacional quando ainda tinha apenas um produtor mundial.

Nesta fase de “deslocamento”, o segmento privado incorpora novos produtos, ainda em fase de lançamento ou de penetração no mercado, além de manter para os produtos maduros nichos de mercado cujas características estão determinadas pela maior ou menor abrangência da política de universalização desenvolvida pelo PNI (Temporão, 2002).

O mercado privado nacional é atendido predominantemente por empresas multinacionais com filiais comerciais no país. As importações de vacinas para o segmento privado são oriundas predominantemente de duas das principais empresas do setor. A GlaxoSmithKline e a Aventis Pasteur, em conjunto, responderam em 2001, por cerca de 80% das importações (Temporão, 2003); outros três fabricantes foram responsáveis, pela maior parte do fornecimento restante de vacinas para este segmento.

Gráfico 4.1 – Importações Brasileiras de Vacinas: 2002



Fonte: Temporão (2003)

O principal comprador público de vacinas é a Central Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI), que busca as vacinas a serem utilizadas na rotina e nas campanhas federais no mercado nacional e no mercado internacional, este, mais recentemente, através do Fundo Rotativo da OPAS<sup>4</sup>. Atualmente, o principal fornecedor do CGPNI é a produção nacional, tendo uma clara liderança de dois laboratórios – Bio-Manguinhos/Fiocruz e Butantan.

Apesar de ainda existir uma alta necessidade de importações para abastecer o SUS, o grau de independência do país em termos de vacinas evoluiu muito desde a década de 1990 – de 57,7% de vacinas importadas em 1995, o Brasil passou a importar 42,5% em 2000 (Temporão, 2002). A demanda pública por vacinas vem estimulando o aumento da produção nacional.

O Brasil, até o final da década de 1990, possuía capacidade de produção das vacinas mais tradicionais e de uso rotineiro cujas tecnologias são difundidas e não incorporam resultados mais substantivos de pesquisa, a não ser melhorias, localizadas, mas importantes, no processo e no aperfeiçoamento do produto (produção em cultura celular, novos adjuvantes, etc.). Mais recentemente, já na virada da década, os principais produtores nacionais (Bio-Manguinhos/Fiocruz e Butantan) passam a entrar no grupo das vacinas mais modernas.

Essa evolução recente é explicada pela entrada dos produtores nacionais líderes no grupo mais dinâmico e de maior valor agregado do segmento de vacinas, mediante acordos de transferência de tecnologia justamente de empresas que fazem parte das líderes mundiais. A parceria de resultado mais significativo até hoje foi entre o Instituto Bio-Manguinhos e a multinacional GlaxoSmithKline de transferência de tecnologia de produção da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (a bactéria Hib) e que teve todas as etapas concluídas em 2007.

Outro exemplo importante de acordo entre essas duas instituições é o recente contrato de transferência de tecnologia para produção da vacina contra rotavírus. A previsão é de que cerca de 50 milhões de doses da vacina sejam produzidas nos próximos cinco anos, com a nacionalização total das etapas de produção prevista para 2012. A produção atenderá integralmente à demanda do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

---

4 O Fundo Rotativo da OPAS para a Aquisição de Vacinas é um mecanismo desenvolvido pela Organização Pan-Americana da Saúde em 1979 para a compra de vacinas, seringas/agulhas, e equipamentos de rede de frio para países da América Latina e no Caribe. Utilizando um sistema de compras a granel, o fundo tem garantido, ao longo dos últimos 20 anos, uma oferta de vacinas de elevada qualidade, a preços acessíveis, para programas nacionais de imunização. (www.paho.org, 2010)

É necessário sublinhar que o processo de substituição de importações através de transferência de tecnologia pode ser um instrumento apenas paliativo se não houver progressos tecnológicos dos meios de produção. O lançamento incessante de novos produtos é da lógica da competição num setor de fronteira, como se tornou o de vacinas. Se não houver capacidade de acompanhar este dinamismo, quando se atinge uma meta, o alvo já se deslocou para adiante. No caso das vacinas, a cada momento surgem novos produtos e processos.

Se os resultados dos acordos de transferência de tecnologia forem bem sucedidos, Gadelha (2002) acredita que o déficit do segmento seja substancialmente reduzido no futuro quando se completar o ciclo de transferência tecnológica. Não obstante, considerando o elevado dinamismo em inovações da área, há ainda uma grande incerteza para se fazer projeções mais confiáveis, considerando o hiato tecnológico existente.

Para entender este processo, dois comentários necessitam ser efetuados. Em primeiro lugar, refletindo o potencial do uso do poder de compra do Estado na área da saúde, a obtenção de tecnologia passou por uma negociação inédita que envolvia a garantia de mercado para a empresa fornecedora da tecnologia durante o período de transferência seja via compra de produtos acabados, seja via compra de *bulk* (a granel), na medida em que a atividade de envase fosse internalizada.

Em segundo lugar, este processo de transferência de tecnologia acoplado ao aumento da importação de *bulk* constitui uma “aposta” de alto risco, considerando que, se não houver um esforço de grande magnitude para o desenvolvimento tecnológico, é possível que, no momento em que o ciclo da tecnologia tiver sido transferido, a fronteira tecnológica do setor já tenha se deslocado, recolocando a situação de dependência.

Tendo isso em vista, os fatores competitivos mais importantes para o dinamismo dos produtores nacionais e que devem concentrar as diretrizes e ações da política pública são o uso do poder de compra do Estado e o estímulo para a capacitação tecnológica dos produtores nacionais, além de um esforço de suma importância para a superação de estruturas gerenciais dos produtores públicos nacionais que se mostram completamente inadequadas para enfrentar a competição global.

### 4.3. Os Produtores Brasileiros

Considerando o perfil da demanda majoritária de vacinas no Brasil — demanda pública para atender grandes contingentes populacionais com baixíssimo nível de renda — o mercado mostra-se fortemente institucionalizado. O Estado atua como regulador e planejador (estabelecendo cotas de produção por laboratório, controle de qualidade etc.), produtor (através da rede de instituições públicas) e comprador da produção, inclusive de vacinas importadas.

A produção nacional é formada basicamente por um pequeno número de institutos e fundações públicas. Esses comercializam, hoje, apenas com o ministério público e têm um papel importante para a demanda pública – são responsáveis por cerca de 60% da mesma. Existem no Brasil, seis fabricantes de imunobiológicos reconhecidos oficialmente pelo Ministério da Saúde.

Tabela 4.1.

<b>Produtor</b>	<b>Configuração Jurídica</b>
Instituto Butantan	Fundação Pública do estado de São Paulo
Instituto de Tecnologia do Paraná	Empresa Pública do estado do Paraná
Instituto Vital Brasil	Empresa Pública do estado do Rio de Janeiro
Fundação Ataufo de Paiva	Instituição Privada sem fins lucrativos
Fundação Osvaldo Cruz/Bio-Manguinhos	Fundação Pública vinculada ao Ministério da Saúde
Fundação Ezequiel Dias	Fundação Pública do estado de Minas Gerais

Fonte: Moreira (2002)

O Instituto Butantan e a Fundação Osvaldo Cruz são os dois maiores produtores de vacinas do país. No ano 2000, os dois laboratórios juntos representaram quase 90% da produção nacional, chegando a ser o dobro do valor importado pelo governo.

Tabela 4.2.

<b>O Mercado Público de Vacinas</b>	<b>R\$</b>				
	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>
Fiocruz/Bio-Manguinhos	4.275	10.246	17.400	59.887	80.852
Butantã	3.971	5.092	5.158	17.510	58.873
Tecpar	14.890	13.362	16.192	15.896	6.861
IVB	544	0	0	231	201
FAP	4.280	4.175	4.568	0	0
<b>Produção Nacional</b>	<b>27.960</b>	<b>32.875</b>	<b>43.319</b>	<b>93.524</b>	<b>156.787</b>
<b>Importação</b>	<b>66.845</b>	<b>85.911</b>	<b>82.671</b>	<b>24.281</b>	<b>69.381</b>
<b>TOTAL</b>	<b>94.804</b>	<b>118.786</b>	<b>125.990</b>	<b>217.805</b>	<b>226.168</b>

Fonte: CIAIM/ Ministério da Saúde apud Temporão (2002)

#### **4.3.1. Fundação Oswaldo Cruz / Bio-Manguinhos**

A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) é a maior instituição pública de pesquisa em saúde do Brasil atuando na pesquisa científica e no desenvolvimento tecnológico nas áreas das ciências da saúde (pesquisa clínica e em saúde pública), das ciências biológicas (pesquisa em biociências), além das ciências sociais e humanas em saúde. Estas atividades são executadas por quinze (15) unidades distribuídas por seis campi – Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Curitiba, Salvador, Recife e Manaus.

Em 1976, a Fiocruz criou uma unidade voltada especialmente para produção e o desenvolvimento tecnológico de imunobiológicos, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), que atualmente responde por cerca de um terço das vacinas consumidas no Brasil.

Bio-Manguinhos é, hoje, o maior fornecedor de vacinas do Ministério da Saúde. Sua linha de produtos abrange vacinas pediátricas tradicionais e vacinas para aplicação em áreas geográficas endêmicas, além de reagentes e insumos para diagnóstico laboratorial e, desde 2006, biofármacos ([www.bio.fiocruz.br](http://www.bio.fiocruz.br), 2010).

Junto com outros laboratórios públicos brasileiros, Bio-Manguinhos abastece o Sistema Único de Saúde com os imunobiológicos do Programa Nacional de Imunizações (PNI). A produção da Fiocruz, repassada ao governo com preços competitivos com os do mercado internacional, contribui para uma grande economia de divisas. Com relação à oferta nacional de vacinas, Bio-Manguinhos responde com cerca de 50% da produção. Em 2002, a unidade produziu 114,6 milhões de doses de vacina.

Por ser um laboratório vinculado ao Ministério da Saúde, Bio-Manguinhos planeja sua produção a partir da previsão anual do Programa Nacional de Imunizações (PNI). A Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) coordena o PNI e define como serão as estratégias de utilização de imunobiológicos segundo a previsão da taxa de natalidade brasileira do respectivo ano e a situação epidemiológica do país.

É o processo de convênio entre Bio-Manguinhos e o PNI que define basicamente a produção de imunobiológicos anual da instituição, porém Bio-Manguinhos ainda exporta o excedente de sua produção para programas públicos de alguns países da América Latina e da África.



Em decorrência da pré-qualificação da vacina contra febre amarela pela OMS, obtida em 2001, Bio-Manguinhos detém o direito de fornecer este imunobiológico para as Agências das Nações Unidas, desde que cumprido o convênio com o Ministério da Saúde ([www.bio.fiocruz.br](http://www.bio.fiocruz.br), 2010). Além disso, o excedente de produção desta vacina pode ser exportado também para governos e instituições públicas internacionais. Mais de 77 milhões de doses da vacina contra febre amarela foram exportadas para Agências das Nações Unidas, entre 2001 e 2006.

Outras das mais importantes vacinas do PNI também são fabricadas pela Fiocruz. A vacina de poliomielite utilizada no país é produzida por Bio-Manguinhos a partir do concentrado viral monovalente (bulk) importado, segundo as normas OMS. A vacina conjugada contra Hib, que protege contra infecções graves causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b, é fornecida por Bio-Manguinhos desde 1999. Essa vacina ainda é utilizada, desde 2001, junto com a vacina contra DTP (difteria, tétano e coqueluche), fabricada pelo Instituto Butantan, para fazer a vacina combinada tetravalente.

As parcerias do instituto com outros laboratórios também possibilitaram a fabricação de outras vacinas requeridas pelo Ministério da Saúde. Bio-Manguinhos vem produzindo a vacina contra meningite A e C desde a década de 70, graças a um acordo de cooperação técnica com o Instituto Mérieux, da França.

Em outubro de 2003, Bio-Manguinhos e a empresa GlaxoSmithKline assinaram um acordo de transferência de tecnologia da vacina combinada contra rubéola, sarampo e caxumba (chamada tríplice viral), até então o único imunobiológico presente no calendário básico de vacinação ainda importado pelo Ministério da Saúde. O processo de transferência dura cinco anos, quando a vacina será totalmente produzida no Brasil, demonstrando o papel crucial do Instituto em relação à auto-suficiência nacional neste setor.

A produção de Bio-Manguinhos consiste, portanto, na fabricação de três tipos de vacinas: viral atenuada (febre amarela, tríplice viral e pólio tipo Sabin), bacteriana polissacarídica inativada (meningite A e C) e inativada glicoconjugada (Hib). Dessas vacinas produzidas, é possível perceber que apenas um tipo foi totalmente desenvolvido pela Fiocruz. Ambas as vacinas inativadas tiveram sua produção iniciada por conta de acordos e transferências de tecnologia. Isso mostra que a base tecnológica de Bio-Manguinhos está na atenuação de vírus.

#### **4.3.2. Instituto Butantan**

O Instituto Butantan é um centro de pesquisa biomédica vinculado à Secretaria da Saúde do Governo do Estado de São Paulo. O Instituto nasceu com a produção de soro contra a peste bubônica, se estendendo para soros antiofídicos (contra venenos de cobras) e, hoje, também produz vacinas e biofármacos. O Butantan produz boa parte das vacinas utilizadas no PNI ([www.butanta.gov.br](http://www.butanta.gov.br), 2010).

A produção de toxóide tetânico – utilizado nas vacinas de tétano – pelo instituto chega a 150 milhões de doses por ano, atendendo a demanda nacional. Os processos de produção das toxinas tetânica e diftérica foram desenvolvidos com uma nova tecnologia que permite trabalhar em sistemas fechados garantindo a produção de vacinas e antígenos para a produção de soros. Juntas, essas toxinas são utilizadas para a fabricação da vacina dupla bacteriana.

O Instituto Butantan é o produtor exclusivo da vacina pertussis (contra coqueluche) no Brasil. Essa vacina é utilizada na combinação da tríplice bacteriana (DTP – difteria, tétano e coqueluche), para a vacinação de todas as crianças brasileiras no sistema público. Com essas toxinas também é produzida a vacina tetravalente (DTP + Hib) em conjunto com a Fiocruz.

O Butantan ainda aproveita a tetravalente para uma combinação pentavalente acrescentando a vacina contra a hepatite B. A planta de produção da vacina recombinante contra hepatite B foi desenvolvida com capacidade de produzir 50 milhões de doses por ano. A produção desta quantidade de vacina permitiu ao governo elaborar um programa de vacinação para recém-nascidos, jovens e profissionais de risco.

Outras vacinas produzidas pelo instituto são a contra a raiva e contra o vírus influenza (gripe). A vacina da gripe foi primeiramente apenas envasada pelo instituto, em acordo com a Aventis Pasteur. Hoje, já existe uma planta para a produção desta vacina no país.

O Instituto Butantan também segue realizando pesquisas para a produção de novas vacinas. Está em desenvolvimento uma vacina contra meningites A, B e C, e uma nova vacina contra coqueluche. Também estão sendo realizadas pesquisas com a utilização de engenharia genética, assim como foi feito com a vacina contra hepatite B, desta vez para o desenvolvimento de vacinas contra a dengue e esquistossomose (em conjunto com a Fiocruz).

Analisando as vacinas produzidas pelo Butantan, pode se concluir que o instituto tem uma base técnica restrita. Todas as vacinas fabricadas são compostas por antígenos protéicos. Outra característica que se destaca é o investimento em vacinas combinadas, podendo obter novas vacinas com uma base semelhante àquelas já desenvolvidas – o desenvolvimento de uma vacina combinada não parte do “zero”, por isso tem custos mais baixos.

#### **4.3.3. Outros Laboratórios Nacionais**

Os laboratórios brasileiros de menor porte têm, em geral, produções de imunobiológicos muito específicos. Sua base tecnológica é pequena e por isso têm pequenas variedades de produtos.

O Instituto de Tecnologia do Paraná, por exemplo, é fabricante de vacina anti-rábica de uso veterinário para o Ministério da Saúde, mas já tem projetos de melhoria tecnológica para realizar um cultivo celular para uso humano.

O Tecpar produz também a proteína monomérica tetânica para a Fiocruz, um componente que, conjugado com o polissacarídeo encontrado na cápsula extracelular da vacina Hib e com a vacina tríplice, resulta na vacina tetravalente. A fabricação dessa proteína caracteriza uma especificidade de ativo dedicado, visto que é feita com o objetivo de atender uma única vacina produzida pela Fiocruz e pelo Butantan.

Outra ilustração dessa característica dos pequenos laboratórios nacionais é a Fundação Ataulfo de Paiva. O único produtor nacional privado (mesmo que sem fins lucrativos) nasceu como Liga Brasileira contra a Tuberculose, fundada pelo advogado homônimo, e até hoje produz apenas a BCG, a vacina contra essa doença, para fornecer ao Ministério da Saúde.

Neste caso também é possível ver especificidade, mas na base técnica da produção. A vacina de BCG é a única vacina fabricada com bactéria atenuada, por isso tem um desenvolvimento diferenciado das outras.

O Instituto Vital Brasil e a Fundação Ezequiel Dias já produziram vacinas para o Ministério da Saúde, mas acabaram se especializando em outros imunobiológicos e hoje produzem apenas soros.

#### **4.4. A Rede de Distribuição dentro do País**

A distribuição de vacinas no Brasil ocorre em duas esferas: a pública e a privada. Os pontos de vacinação pública têm o seu abastecimento planejado pelo Estado, que compra vacinas nacionais e importadas. Os comerciantes privados compram somente vacinas importadas, trazidas e distribuídas pelos próprios laboratórios multinacionais.

As grandes empresas multinacionais que comercializam vacinas para a rede privada têm a distribuição de suas vacinas feita de duas formas. Alguns laboratórios vendem apenas para empresas revendedoras, especializadas na distribuição de imunobiológicos. Essas têm uma logística de distribuição e fornecem o insumo para clínicas, hospitais e consultórios médicos. Dessa maneira, os produtores vendem apenas em grandes quantidades, garantindo uma escala mínima e não assumem os custos e riscos da distribuição.

Outra forma de entrega é feita pelos próprios fabricantes, utilizando representantes comerciais para se relacionar diretamente com os pequenos compradores privados. Assim, perde-se ganhos de escala em troca de evitar o monopólio de revendedoras, que podem manipular os preços e favorecer algum determinado laboratório.

A distribuição das vacinas do PNI é coordenada pelo seu comprador, a CGPNI. Até junho de 2003, a CGPNI fazia parte da estrutura organizacional da Fundação Nacional de Saúde e, atualmente, é subordinada ao Departamento de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Vigilância em Saúde (DEVEP/SVS). Toda vacina comprada pela CGPNI, tanto dos produtores nacionais quanto dos laboratórios internacionais é armazenada e analisada antes de ser distribuída.

O fornecimento de vacinas para os postos de vacinação do PNI em todo o Brasil é feito através de uma “rede de frio” controlada.

“A Rede de Frio ou Cadeia de Frio é o processo de armazenamento, conservação, manipulação, distribuição e transporte de imunobiológicos, que garante as condições adequadas de refrigeração, desde o laboratório produtor até o momento em que a vacina é administrada.” (Brasil, 2001)

O transporte dos imunobiológicos produzidos em outros países é feito exclusivamente por via aérea até o terminal alfandegário do Rio de Janeiro, de onde são transferidos para a Central

Nacional de Armazenamento e Distribuição de Imunobiológicos (Cenadi) por via terrestre, em veículo especial refrigerado<sup>5</sup>.

Aqueles produzidos por laboratórios nacionais são transportados por via terrestre, também em veículo refrigerado. As vacinas permanecem, então, em câmaras frias até a aprovação dos lotes de vacinas e diluentes pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fiocruz (Moreira, 2002).

A Cenadi foi criada em 1982, nas dependências da Fiocruz, por conta da necessidade do PNI de uma central para recebimento, armazenagem e distribuição de imunobiológicos aos estados (Brasil, 2001). Em 1992, quando a Funasa assumiu a administração da Cenadi, essa foi transferida para as câmaras frias da Companhia Brasileira de Armazenamento (Cibrazem), em Irajá, no Rio de Janeiro.

Hoje, o PNI tem uma sede própria da Cenadi, construída em 1994, nas dependências do 14º Batalhão de Suprimento do Exército, no Rio de Janeiro em regime de comodato com o Ministério do Exército.

Uma vez aprovadas as vacinas, o Cenadi envia lotes em caixas térmicas para as coordenações estaduais de saúde, onde também são conservadas em câmaras frias. Desta mesma forma, é feito o transporte para as centrais regionais/municipais, que também armazenam as vacinas. Nas centrais regionais, os representantes dos postos de vacinação retiram a quantidade de vacinas necessárias por um determinado período para a área em que atuam.

No Rio de Janeiro, por exemplo, um órgão subordinado ao Fundo Estadual de Saúde da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), controla, armazena e distribui insumos para unidades próprias da SES, Hospitais Universitários e a totalidade dos municípios do Estado do Rio de Janeiro, através de ferramentas e técnicas de logística.

Apesar de cada estado ser responsável por suas vacinas depois de recebidas, a distribuição “instância nacional – estados – municípios” é toda coordenada pelo CGPNI. Os imunobiológicos são distribuídos segundo um cronograma e uma logística pré-estabelecidos pelo próprio PNI.

---

<sup>5</sup> Para garantir a qualidade dos imunobiológicos, o PNI utiliza equipamentos específicos para assegurar o controle de temperatura exigido em toda a rede de frio – câmara frigorífica, freezers ou congeladores, refrigeradores tipo doméstico ou comercial, caminhão frigorífico entre outros (Brasil, 2007).

Toda a movimentação do estoque é controlada através do Sistema de Controle e Distribuição de Imunobiológicos - EDI, desenvolvido pelo Departamento de Informática do SUS – Datasus conjuntamente com técnicos do PNI e do SIES (Sistema de Informação de Insumos Estratégicos), sendo este segundo *on-line*. (Brasil, 2007).

É possível perceber aqui que a distribuição de vacinas na rede pública é integrada verticalmente. A esfera superior (federal) controla toda a cadeia de distribuição de forma a minimizar os custos. O governo federal é o “dono” das vacinas e utiliza as esferas inferiores (estadual e municipal) como meios de distribuição. O fato do produto ser transportado com notas fiscais de remessa e não de venda caracteriza bem essa estrutura.

## CONCLUSÃO

Depois de analisar a indústria de vacinas, pode-se perceber que o modelo de Williamson para determinar qual o tipo de estrutura de governança que estará presente em cada tipo de transação, nesse caso se confirma. As transações no mercado de vacinas são recorrentes e envolvem ativos específicos desde a pesquisa por um novo produto até a distribuição ao consumidor. Assim, a organização interna é explicada como a melhor governança para minimizar os custos de transação.

Ao longo da década de 1990, observou-se um crescimento exponencial no mercado de vacinas que parece estar se acelerando. O foco dos investimentos tem se mostrado o setor de pesquisa, desenvolvimento e inovação. A maioria das pesquisas registra grandes esforços para a obtenção de vacinas conjugadas quimicamente, de vacinas combinadas, de antígenos obtidos por engenharia genética e outras formas de aplicação.

Com essa onda de inovações e o potencial para aplicação das novas tecnologias, as empresas farmacêuticas identificaram no setor uma porta de entrada nas novas biotecnologias. Em consequência, uma atividade que durante muitos anos tinha ficado concentrada em instituições públicas, acadêmicas ou privadas com ações de caráter social, passou a ser objeto de investimentos privados de grande magnitude

Hoje, o mercado internacional de vacinas é caracterizado pelo domínio de poucos produtores multinacionais do setor privado usualmente pertencentes a grandes companhias farmacêuticas, com alta taxa de inovação em produtos. No Brasil, a produção é ligada ao governo e significativa em vacinas tradicionais, com o potencial acesso às novas tecnologias muito ligado aos acordos de transferência de tecnologia.

Essa diferença entre os mercados se dá por conta da estratégia competitiva das grandes empresas, que se concentra no estabelecimento de estruturas complexas de atividades de Pesquisa & Desenvolvimento, no domínio de novas linhas de produtos protegidos por patentes e sua difusão internacional a partir de marketing elevado. Essa estratégia, por sua vez só é possível porque existe um *gap* tecnológico entre os pequenos fabricantes nacionais e os grandes laboratórios internacionais.

A particularidade da fabricação da vacina, que exige profissionais especializados e desenvolvimento tecnológico próprio, possibilita que os fabricantes mais avançados mantenham uma distância tecnológica dos produtores mais novos ou mais atrasados.

Mesmo com contratos de transferência de tecnologia, os pequenos fabricantes precisam de um grande esforço no desenvolvimento tecnológico para conseguirem uma diminuição do *gap*. Muitas vezes, no momento em que o ciclo da tecnologia é inteiramente transferido, a fronteira do conhecimento já se deslocou. É essa “corrida” pela tecnologia que define a estrutura do setor nacional de vacinas.

Os produtores nacionais, para tentar concorrer com os multinacionais, seguem o mesmo padrão de verticalização nesses existente: pesquisa, desenvolvimento e fabricação são integrados em uma só firma<sup>6</sup>. Da perspectiva da Teoria dos Custos de Transação, esse padrão é determinado justamente pelas peculiaridades na produção, pelas especificidades físicas, de capital humano e de ativos dedicados do setor.

---

<sup>6</sup> Apesar dos laboratórios nacionais serem ligados ao governo, eles são órgãos separados e que comercializam entre si. A integração da indústria de vacinas é dentro dos próprios laboratórios.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALLALAI, Isabella; KFURI, Renato; MIGOWSKI, Edmilson. *Bases em Vacinação*. Série Temas em Vacinação. Rio de Janeiro: Sbm, 2006.

BRASIL, Ministério da Saúde. *Manual de Rede Frio*. 3ª edição. Brasília: Funasa, 2001.

BRASIL, Ministério da Saúde. *Manual de Rede Frio*. 4ª edição. Brasília: Secretária de Vigilância a Saúde, 2007

BRASIL, Ministério da Saúde. *Programa Nacional de Imunizações – 30 Anos*. Brasília: 2003.

FIANI, Ronaldo. A Teoria dos Custos de Transação. In: KUPFER, David; HASENCLEVER, Lia. *Economia Industrial - Fundamentos Teóricos e Práticas No Brasil*. Rio de Janeiro: Editora Campus, 2002

GADELHA, Carlos A. G. *Estudos de competitividade por cadeias integradas no Brasil: impactos das zonas de livre comércio – Cadeia: complexo da saúde*. Campinas, 2002.

\_\_\_\_\_ A produção e o desenvolvimento de vacinas no Brasil. *Hist. cienc. saude-Manguinhos*. v. 3, n. 1, Rio de Janeiro: Fiocruz, 1996

GADELHA, Carlos A. G.; QUENTAL, Cristiane; FIALHO, Beatriz C. Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. *Cad. Saúde Pública*, vol. 19, n. 1. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2003.

GADELHA, Carlos A. G.; TEMPORÃO, José G. *A Indústria de Vacinas no Brasil: Desafios e Perspectivas*. Rio de Janeiro: Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social, 1999.

HOMMA, Akira et al . Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. *Hist. cienc. saude-Manguinhos*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2010 .

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Biblioteca Virtual de Saúde. Bases de Dados Institucionais. *Políticas e Diretrizes do SUS*. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/saude/area.cfm?id\\_area=1339](http://portal.saude.gov.br/saude/area.cfm?id_area=1339) Acessado em: 21/10/2009

MOREIRA, Mario S. *Política de Imunização no Brasil: processo de introdução de novas vacinas*. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saude Publica, 2002.

OTERO, Ubirani. Metodologia de Ensaio Clínicos Randomizados - slides Seminário Pesquisa-Ensaio Clínicos PDTSP/VPPDT. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2007

PEDROZO, Eugênio; BEGNIS, Heron; ESTIVALETE, Vania. Confiança, comportamento oportunista e quebra de contratos na cadeia produtiva do fumo no sul do Brasil. *Gestão de Produção*, vol.14, no. 2. São Carlos: 2007

PLOTKIN, Stanley A.; ORENSTEIN, Walter A.; OFFIT Paul A. *Vaccines*. 5ª edição. Philadelphia: WB Saunders Company/Elsevier, 2008

PONTE, Carlos Fidelis. Vacinação, controle de qualidade e produção de vacinas no Brasil a partir de 1960. *Hist. cienc. saude-Manguinhos*, Rio de Janeiro: Fiocruz, 2009

RAW, Isaias; HIGASHI, Hisako G. Auto-suficiência e inovação na produção de vacinas e saúde pública. *Estudos Avançados*. v. 22, n. 64, São Paulo: 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-40142008000300010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142008000300010&lng=en&nrm=iso)> Acessado: 17/11/2009

SILVEIRA, José M.; DAL POZ, Maria E.; ASSAD, Ana L.(Org). *Biotechnologia e recursos genéticos: desafios e oportunidades para o Brasil*. Campinas: Instituto de Economia/FINEP, 2004.

TEMPORÃO, José G. *O Complexo Industrial da Saúde: Público e Privado na Produção e Consumo de Vacinas no Brasil*. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2002.

\_\_\_\_\_ O mercado privado de vacinas no Brasil: a mercantilização no espaço da prevenção. *Cad. Saúde Pública* vol.19 no.5 Rio de Janeiro, 2003

\_\_\_\_\_ *O Programa Nacional de Imunizações (PNI): origens e desenvolvimentos*. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v10s2/a08v10s2.pdf> Acessado em 21/10/2008.

WILLIAMSON, Oliver E. *The Economic Institutions of Capitalism: Firms, Markets, Relational Contracting*. New York: Free Press, 1985

\_\_\_\_\_ *Economic Organization: Firm, Markets and Politic Control*. New York: New York University Press, 1986.

\_\_\_\_\_ *The Mechanisms of Governance*. New York: Oxford University Press, 1996.

WILLIAMSON, Oliver E.; MANSTEN, Scott E. *The Economics of Transaction Costs*. Edward Elgar Publishing, 1999

[www.bio.fiocruz.br](http://www.bio.fiocruz.br), Acessado em: 05/02/2010

[www.butantan.gov.br](http://www.butantan.gov.br), Acessado em: 05/02/2010

[www.dicionarioaurelio.com](http://www.dicionarioaurelio.com), Acessado em: 05/02/2010

[www.gsk.com](http://www.gsk.com), Acessado em: 05/02/2010

[www.paho.org](http://www.paho.org), Acessado em: 05/02/2010

[www.sanofipasteur.com](http://www.sanofipasteur.com), Acessado em: 05/02/2010

[www.who.int](http://www.who.int), Acessado em: 05/02/2010

## ANEXO I

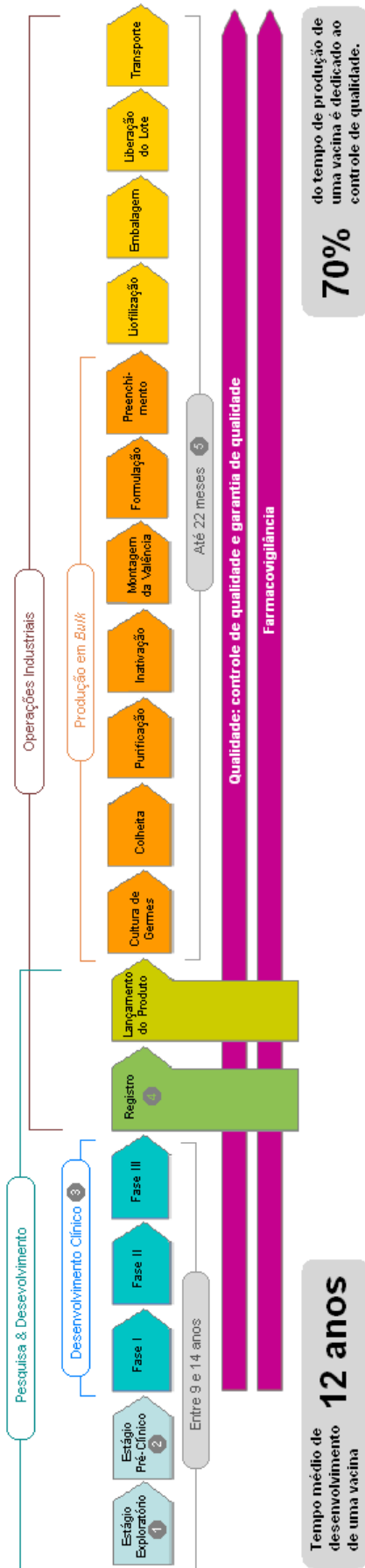
Doença	Vacina	Cultura Celular / Fermentação	Isolamento	Purificação	Formulação	Conservante
<i>Haemophilus influenzae</i>	ActHIB ® (Vacina conjugada de H. I. [Conjug. de Toxóide Tentânico])	Crescimento de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (cepa 1482) cultivado em um meio semi-sintético	Centrifugação	Extração de Fenol e precipitação álcool. Polissacarídeo Hib conjugado com Toxóide Tetânico	Liofilização	Nenhum
Hepatite A	HAVRIX ® (Vacina de Hepatite A inativada)	Hepatite A (cepa HM175) propagadas em células diploides humanas MRC-5	Células desintegradas para formar uma suspensão	Purificação por ultrafiltração e cromatografia de permeação em gel seguido por uma inativação por formalina	Adsorvido em hidróxido de alumínio	2-phenoxy-ethanol
Hepatite B	Recombivax HB ® (Vacina de Hepatite B recombinada)	Antígeno superficial de hepatite B recombinante (HBsAg), produzido em células de levedura cultivadas em um complexo meio com extrato de levedura, peptona de soja, dextrose, aminoácidos e sais minerais	Liberação da levedura pelo rompimento da célula	Série de métodos químicos e físicos (ND), seguido por tratamento com formaldeído	Co-precipitação de HBsAg com sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo	Nenhum
Influenza	Fluzone ® (Vacina de vírus Influenza inativado)	Propagação em ovos embrionados de frango	Centrifugação de baixa velocidade e filtração	Purificação/concentração em gradiente de densidade linear de sacarose utilizando centrifugação de fluxo contínuo seguida por purificação adicional por meios químicos	Solução salina tamponada com gelatina como estabilizador	Thimerosal
Caxumba, Sarampo, Rubéola e Varicela	ProQuad ® (Vacina de vírus vivo de Caxumba, Sarampo, Rubéola e Varicela)	Vírus de Sarampo e Caxumba propagado em cultura celular de embrião de frango; Vírus da Rubéola cultivado em fibroblastos diploides pulmonares humanos; Vírus da Varicela cultivado em células MRC-5	ND	ND	Liofilização	Nenhum

Meningocócica	Menactra® (Vacina Meningocócica [Grupo A, C, Y e W-135]) Polissacarídica conjugada com toxóide diftérico)	Cepas meningocócicas são cultivadas individualmente em ágar Mueller Hinton e cultivadas em meio Watson Scherp. <i>Corynebacterium diphtheriae</i> cultivadas em meio Mueller e Miller modificado.	Extração de polissacarídeos a partir de células	Purificação do polissacarídeo por centrifugação, precipitação de detergente e álcool, extração de solvente e diafiltração. Purificação de difteria por fracionamento de sulfato de amônio e diafiltração. Conjugado é purificado por diafiltração em série.	Fosfato de sódio tamponado com isotônica de cloreto de sódio	Nenhum
Pneumocócica	Prevenar® (Vacina Pneumocócica Conjugada 7-valente [Proteína diftérica CRM197])	<i>Streptococcus pneumoniae</i> sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F cultivados individualmente em caldo de peptona de soja. Cepa de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> contendo CRM197 cultivadas em ácidos casamino e meio baseado em extrato de levedura.	Isolamento de polissacarídeos por centrifugação. Isolamento de CRM197 ND.	Polissacarídeos purificados por precipitação, ultrafiltração e cromatografia de coluna. CRM197 purificada por ultrafiltração, precipitação de sulfato de amônio e cromatografia de troca iônica. A conjugação é feita por aminação reductiva e o conjugado é purificado por ultrafiltração e cromatografia de coluna	Suspensão de Hidróxido de Alumínio	Nenhum
Polio	IPOL® (Vacina Inativada da Poliomielite)	Tipos 1, 2 e 3 de vírus da polio individualmente cultivados em células Vero em microcarnegadores usando o meio modificado MEM Eagle suplementado com soro de bezerro recém-nascido	Clareamento (método ND) e concentração	Purificação por cromatografia em três etapas: troca aniônica, filtração em gel e troca aniônica. Inativação por formalina.	Meio M-199	2-phenoxy-ethanol
Raiva	RabAvert® (Vacina da Raiva)	O vírus da raiva é cultivado em cultura primária de fibroblastos de frango em meio de cultura celular sintética com adicional de albumina humana, poligeline e antibióticos	Inativado com beta-propiolactona	Purificação por centrifugação zonal em sacarose	Estabilizada com poligeline tamponada e glutamato de potássio. Liofilizada	Nenhum

Streptococcus pneumoniae	PNEUMO-VAX ® (Vacina Pneumocócica Polivalente)	ND	ND	ND	ND	Salina isotônica	Fendl
Febre Amarela	YF-VAX ® (Vacina de Febre Amarela)	A cepa 17D-204 da febre amarela é cultivada em embriões de frango vivos livres de vírus da gripe leucose	Homogeneização	Centrifugação	Produto liofilizado contendo gelatina e sorbitol como estabilizador	Nenhum	Nenhum

Fonte: Plotkin (2008)

## Ciclo de Desenvolvimento de uma Vacina



**Comentários**

- 1 Estágio Exploratório: 2 a 4 anos. Identificação do antígeno para prevenir ou tratar uma doença. Continuação do processo com seleção de vacinas candidatas.
- 2 Estágio Pré-clínico: 1 a 2 anos. Garantia de segurança do antígeno em animais e escolha do melhor candidato à vacina.
- 3 Desenv. clínico: 6 a 8 anos. Testes das vacinas em humanos.
- 4 Registro: 12 a 18 meses. Reunião de todos os dados colhidos até o momento e apresentação desses às autoridades sanitárias para obter licença de divulgação do produto.
- 5 Os germes infecciosos são cultivados e purificados. Depois da formulação e da liofilização (que estabiliza as vacinas mais frágeis), as vacinas são preenchidas em seringas e então embaladas. Quando acaba o processo de fabricação, a cadeia de frio deve ser mantida durante todos os estágios, da distribuição até a administração no paciente.

Fonte: www.sanofipasteur.com