

Que Papel o Brasil Poderia Ter no Desenvolvimento de uma Vacina para a AIDS? Oportunidades e Obstáculos para a Pesquisa, o Desenvolvimento e a Inovação em Vacinas no Brasil

Autoria: Jose Vitor Bomtempo, Cristiane Quental, Rosiceli Baetas

Este trabalho estuda o sistema nacional de inovação biofarmacêutico tendo como foco o desenvolvimento de uma vacina para AIDS. Como o sistema nacional de inovação pode responder a esse desafio? Sua evolução recente o capacita a ter um papel relevante nos esforços internacionais para o desenvolvimento de uma vacina para a AIDS? Que ações e políticas poderiam ser sugeridas? O objetivo é discutir a participação do Brasil nesses esforços, bem como identificar obstáculos, oportunidades e políticas para fortalecer a pesquisa, o desenvolvimento e a inovação (P&D&I) de vacina contra AIDS no Brasil e, concomitantemente, promover o amadurecimento do sistema de inovação biofarmacêutico nacional. Partindo da identificação dos atores chave do sistema, foram realizadas 27 entrevistas que serviram de base para a elaboração de um diagnóstico inicial. Esse diagnóstico foi aprofundado por meio de discussões sucessivas com grupos de especialistas e representantes da indústria farmacêutica, universidades e centros de pesquisa, produtores públicos de vacinas e as diversas instâncias governamentais (agências, ministérios, órgãos de fomento). O documento final elaborado traça um diagnóstico do estágio atual do sistema de inovação biofarmacêutico, identifica as oportunidades para o desenvolvimento para o desenvolvimento de uma vacina para AIDS, assim como os obstáculos existentes. Conclui-se que o sistema de inovação evoluiu nos últimos anos, abrindo perspectivas de maior dinamismo e esforços mais consistentes para a inovação. Embora persistam problemas crônicos de infraestrutura e burocracia, constata-se uma nítida mudança de patamar. A evolução do sistema entretanto coloca em evidência novos problemas, anteriormente não percebidos, como a efetiva inserção internacional e a busca de formas organizacionais para estruturar a inovação reunindo empresas, academia e governo. Os desafios organizacionais e de coordenação que se colocam nas relações entre a pesquisa universitária e as empresas, buscando novos modelos de atuação, são hoje formulados claramente e estão à procura de soluções criativas e inovadoras dos agentes e atores envolvidos. Da mesma forma, os mecanismos de fomento e atuação governamental estão desafiados a encontrar novos formatos organizacionais, além de assegurar a sempre necessária e difícil coordenação dos programas e políticas. O trabalho apresenta, em conclusão, um conjunto de ações que, à luz da pesquisa, poderiam contribuir para expandir a capacitação do sistema brasileiro de inovação biofarmacêutico.

1. INTRODUÇÃO

Segundo dados do Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), havia, em 2007, 33 milhões de pessoas vivendo com HIV (UNAIDS, 2008). Apenas naquele ano, 2 milhões de pessoas morreram em decorrência da AIDS e, ainda que a epidemia esteja se estabilizando, 2,7 milhões de pessoas foram infectadas.

No Brasil, onde são assistidos cerca de 160 mil portadores do vírus, foram gastos cerca de 1 bilhão de reais em anti-retrovirias em 2006. Mas, segundo o PN-DST/AIDS, a média de novos casos a cada ano é de 35 mil. O Programa estima em 630 mil o número de pessoas infectadas no País (Ministério da Saúde, 2008b). O atendimento das necessidades de medicamentos compromete cada vez uma parcela maior do orçamento da saúde, o que ameaça a continuidade do atendimento. Embora uma vacina não seja uma substituta imediata para as outras estratégias de controle da AIDS, ela teria o potencial de controlar a expansão da epidemia, oferecendo uma resposta de longo prazo tanto no contexto nacional, quanto internacional (Stover et al., 2007).

Os investimentos em P&D na busca de uma vacina cresceram bastante nos últimos anos, chegando a quase 1 bilhão de dólares em 2006 (Wilson e Hecht, 2008). Mas a busca por uma vacina contra o HIV tem se mostrado uma tarefa muito difícil e complexa (Harris, 2009). Apesar de grandes avanços no conhecimento, o desafio de desenvolver uma vacina preventiva segura e eficaz ainda requer muita pesquisa e novas idéias. Como consequência do risco elevado do investimento, os esforços de P&D têm sido financiados principalmente com fundos públicos e fundações. Segundo Wilson e Hecht (2008), o setor público foi responsável, em 2006, por 83,2% do investimento, o setor privado por 8,4% e o filantrópico também por 8,4%. A indústria farmacêutica tem feito investimentos modestos em vacinas. Além do envolvimento com o desenvolvimento de anti-retrovirais para o tratamento da doença, a indústria tem sido desencorajada pelas dificuldades científicas e pelo risco envolvido na pesquisa e desenvolvimento de vacinas.

O aumento dos esforços brasileiros na busca de uma vacina contra a AIDS se justifica pelo menos em duas perspectivas. A primeira está ligada à adequação do produto ao perfil da epidemia no Brasil e à garantia de amplo acesso uma vez disponível. A segunda, mais ambiciosa e desafiante para o país, está relacionada à contribuição efetiva que o Brasil, ao lado de outros países emergentes, pode dar ao esforço de desenvolvimento. Existe uma percepção crescente de que alguns países emergentes, dotados de um nível suficiente de capacitação científica e tecnológica, tendem a ter um papel mais relevante nas inovações biofarmacêuticas de um modo geral e da AIDS em particular. A própria indústria farmacêutica internacional tem demonstrado interesse nas pesquisas desenvolvidas nesses países, o que sugere a existência de um potencial a ser explorado de forma mais incisiva pelas políticas e ações dos atores-chave do sistema nacional de inovação.

Uma dimensão adicional relevante na justificativa dos investimentos (de risco, porém de alto impacto na saúde pública) realizados na pesquisa e desenvolvimento da vacina contra a AIDS são as externalidades geradas para o sistema nacional de inovação biofarmacêutico. Essas externalidades derivam tanto dos resultados objetivos das pesquisas nas áreas correlatas quanto do aprendizado relativo ao processo refinado de coordenação e gestão necessário.

Como o sistema nacional de inovação pode responder a esse desafio? Sua evolução recente o capacita a ter um papel relevante nos esforços internacionais para o desenvolvimento de uma vacina para a AIDS? Que ações e políticas poderiam ser sugeridas? O presente trabalho tem como objetivos discutir a participação do Brasil nesses esforços, bem como identificar obstáculos, oportunidades e políticas para fortalecer a pesquisa, o desenvolvimento e a inovação (P&D&I) de vacina contra AIDS no Brasil e,

concomitantemente, promover o amadurecimento do sistema de inovação biofarmacêutico nacional. Destaca-se que teve financiamento da IAVI – International Aids Vaccine Initiative, ONG voltada para o desenvolvimento de uma vacina preventiva contra a AIDS.

Na seção 2 são apresentadas as bases conceituais e a metodologia empregada no trabalho. Os resultados são apresentados na continuação: na seção 3 é apresentada a situação atual do sistema de inovação biofarmacêutico brasileiro, com foco em vacinas, e as iniciativas e políticas relevantes; na seção 4 são identificadas as principais áreas de atividade e capacidade para desenvolvimento de vacina contra AIDS no Brasil, tanto no setor público quanto no privado, assim como os principais gargalos encontrados. Na seção 5, encontra-se a discussão dos resultados obtidos, em particular suas implicações em ações e políticas para promover o desenvolvimento do sistema nacional de inovação biofarmacêutico em geral e o desenvolvimento de uma vacina preventiva contra a AIDS em particular. Na seção 6, apresentam-se as conclusões do artigo.

2. BASES CONCEITUAIS E METODOLOGIA

A disponibilização de uma nova vacina à população é fruto de um longo processo de desenvolvimento. Uma visão geral das etapas envolvidas é importante para se ter uma dimensão dos desafios científicos, tecnológicos, organizacionais e principalmente de coordenação que devem ser respondidos. Segundo Bomtempo e Baetas (2005), o desenvolvimento de uma vacina compreende cinco macro-etapas principais:

- pesquisa básica, onde se busca o entendimento dos agentes da doença e da resposta imune do homem;
- pré-desenvolvimento, que visa à identificação de proteínas ou subunidades de um patógeno que podem ser utilizadas como antígenos;
- desenvolvimento de vacina candidata e ensaios pré-clínicos, onde são selecionados antígenos candidatos e avaliadas as possibilidades de apresentação e formulação do produto, com a realização de testes *in vitro* e em animais para avaliar a inocuidade, reatogenicidade, toxicidade e imunogenicidade da vacina candidata. Estes estudos devem ser conduzidos segundo as Boas Práticas Laboratoriais (BPLs);
- *scale-up* e produção de lotes piloto, onde se passa da escala de bancada para a escala industrial, incorporando uma dimensão de engenharia de processos biotecnológicos. Os requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPFs) devem ser seguidos na produção dos lotes que serão utilizados nos ensaios clínicos;
- ensaios clínicos de segurança, imunogenicidade e eficácia. Contemplam quatro fases: a fase I tem como objetivo determinar a segurança da vacina junto a um pequeno número de voluntários; a fase II verifica a segurança e imunogenicidade junto a um número maior de voluntários; já na fase III os estudos são em larga escala, envolvendo frequentemente milhares de voluntários; a fase IV visa ao monitoramento da vacina já em uso.

Este processo tem como atores principais as firmas, seus laboratórios de P&D, as universidades e instituições de pesquisa e o governo, que se destacam dentre inúmeros outros agentes responsáveis pela geração, implementação e difusão das inovações, que se relacionam de forma sistêmica. A especificidade espaço-tempo na qual estão inseridos atores e processos, leva à existência de diferentes padrões locais de desenvolvimento social, econômico e tecnológico (Freeman, 2000). O conceito de **sistema nacional de inovação** (Nelson, 1993)

sintetiza essa construção institucional, privilegiando os espaços nacionais, tanto pela institucionalidade comum como pelo componente tácito do sistema, onde a proximidade espacial e cultural (Lundvall, 1993) torna-se elemento essencial para o processo de aprendizado. Malerba (2004) destaca a dimensão setorial dos sistemas de inovação identificando três elementos básicos (*building blocks*) na sua configuração: conhecimento e tecnologia, atores e redes, e instituições.

Assim, procurou-se (1) caracterizar o sistema brasileiro biofarmacêutico de inovação, focalizando seus principais atores – indústria, academia e governo – e suas inter-relações, e seu envolvimento com a pesquisa e o desenvolvimento de uma vacina preventiva para AIDS; (2) fazer um diagnóstico inicial das capacitações existentes no País e dos principais obstáculos e oportunidades no processo de P&D&I de vacinas em geral, e de AIDS em particular, e (3) identificar as questões-chave a serem enfrentadas e recomendações no sentido de aprofundar e acelerar o processo de P&D&I de vacinas no Brasil, em particular de uma vacina preventiva contra a AIDS.

O trabalho foi estruturado a partir de três bases principais: uma revisão da literatura sobre o estado da arte em P&D&I em vacinas no Brasil, em particular vacinas contra AIDS, uma revisão sobre as políticas, incentivos e financiamentos disponíveis para o setor saúde e um levantamento junto ao diretório de grupos de pesquisa do Conselho Nacional de Pesquisa – CNPq dos grupos trabalhando com AIDS e/ou vacinas no Brasil. A partir daí foi possível identificar os componentes chave do sistema de inovação biofarmacêutico e elaborar um conjunto de questões que pudessem servir de base para avaliar o estágio atual do sistema e suas perspectivas de progresso. Essas questões foram atualizadas e aprofundadas em entrevistas semi-estruturadas. Foram feitas 27 entrevistas com pesquisadores acadêmicos, representantes de empresas/ produtores públicos / associações industriais e representantes de diversos organismos governamentais envolvidos com a P&D&I de uma vacina contra a AIDS. As entrevistas foram todas presenciais, com duração média de 2 horas cada uma e conduzidas sempre por 2 pesquisadores. Ao final, cada um deles redigia um relato da entrevista e um relato consolidado era arquivado como base para a etapa seguinte.

O material resultante das entrevistas foi utilizado para elaborar uma primeira visão do sistema de inovação biofarmacêutico em relação ao desenvolvimento de uma vacina para AIDS. Essa primeira análise foi objeto de apreciação crítica por um comitê de 8 pessoas, constituído por representantes do Ministério da Saúde, de agência governamental financiadora, da indústria, de pesquisadores em vacinas e em políticas públicas em saúde, e da organização não governamental internacional IAVI, voltada para o desenvolvimento de vacina contra a AIDS. O objetivo do comitê foi aprofundar o diagnóstico e os objetivos de ação propostos, e debater especialmente recomendações, as quais foram incorporadas a uma versão preliminar do trabalho.

Essa versão preliminar foi submetida à apreciação final de 21 representantes dos diferentes segmentos já citados - academia, indústria e governo - em *workshop*. Nessa ocasião, os participantes tiveram a oportunidade de debater, em grupos temáticos, especialmente proposições de políticas e ações para lidar com as oportunidades e obstáculos encontrados na pesquisa realizada. Os participantes sugeriram uma priorização das recomendações, destacaram os objetivos estratégicos julgados mais importantes e indicaram ainda as medidas e ações que teriam maior impacto no ambiente brasileiro de pesquisa, desenvolvimento e inovação.

Em síntese, a metodologia adotada partiu da identificação dos atores chave e de uma pesquisa de campo por meio de entrevistas presenciais. Uma primeira versão do relatório foi discutida por um comitê restrito, gerando uma segunda versão do relatório. Finalmente, a segunda versão foi discutida num *workshop* de um dia de duração. As versões sucessivas do

relatório permitiram aos autores afinarem a compreensão do sistema de inovação, avaliar suas potencialidades e dificuldades para o desenvolvimento de uma vacina para AIDS.

Apresentam-se nas seções seguintes os resultados consolidados obtidos ao final do processo.

3. O SISTEMA NACIONAL DE INOVAÇÃO BIOFARMACÊUTICO E AS PERSPECTIVAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVAS VACINAS NO BRASIL

3.1. A indústria biofarmacêutica

Tradicionalmente a indústria biofarmacêutica brasileira tem sido pouco inovadora, investindo pouco em P&D. Mas a situação parece estar mudando. A participação do P&D nas vendas da indústria farmacêutica subiu de 0,53 em 2003 para 0,72 em 2005 (IBGE/PINTEC 2005). Esses valores são por certo ainda muito baixos se comparados com os padrões internacionais. Mas esse crescimento parece estar se mantendo, segundo os entrevistados nesta pesquisa. Com o estabelecimento de uma política e de incentivos para os medicamentos genéricos, em 1999, as empresas farmacêuticas brasileiras ganharam participação num mercado tradicionalmente dominado pelas grandes multinacionais (Quental et all., 2008) e geraram caixa, o que permitiu que investissem em P&D. Além disso, a implantação da nova legislação sobre propriedade intelectual, de acordo com o TRIPS, em 1996, e a ampliação e estabilidade dos orçamentos públicos para financiamento da inovação parecem estar gerando um incentivo para que as empresas invistam mais em P&D. Marandola (2007), estima em 410 os projetos em P&D nacionais atualmente em execução.

Nesse processo observam-se várias iniciativas de diferenciação da estrutura produtiva, abrangendo, por exemplo, a associação de laboratórios farmacêuticos nacionais para a criação de novas empresas dedicadas à atividade de P&D, compartilhando custos e resultados e a criação de novas empresas de base biotecnológica, inclusive no segmento de vacinas.

Também parece haver maior interesse para explorar o potencial inovador da pesquisa universitária. Nesse processo, têm sido ensaiados novos modelos de negócio, dentro das novas formas organizacionais promovidas pelo conceito de *Open Innovation* (Chesbrough, 2006). Merecem citação em particular os editais dirigidos aos pesquisadores com orientação temática definida pelas empresas, com participação ou não de agências de fomento no financiamento das pesquisas. Cabe, entretanto, destacar que as experiências iniciais com esses novos modelos de atuação apontam novos obstáculos e problemas a serem atacados. A situação anterior de relativa estagnação do sistema não deixava claro essas questões. Foi evidenciado, por exemplo, que as estratégias de patenteamento ainda não estão corretamente incorporadas pelos grupos de pesquisa. Além disso, a qualidade da pesquisa brasileira tem levado a uma participação crescente nas publicações internacionais (Regalado, 2010), embora no campo específico da AIDS essa participação pareça menos expressiva do que o esperado (Schechter e Kallas, 2006). Entretanto, ainda persistem deficiências importantes para a transferência dos resultados e desenvolvimento pelo setor produtivo. A gestão da pesquisa ainda é centrada na formação de doutores e mestres e a busca de publicações, com pouca atenção em aspectos que podem ser críticos para a transferência para inovação, tais como rastreabilidade e metodologia estatística.

Ainda que o investimento em biotecnologia venha crescendo, as empresas nacionais vem demonstrando baixa predisposição ao risco, atendo-se a produtos já existentes, com patente expirada, ou reagentes para diagnóstico. O segmento mais proeminente no que se refere à capacitação biotecnológica é a indústria de vacinas, composta por produtores públicos – Bio-Manguinhos/Fiocruz e Butantan. Esses têm trajetórias e marcos relevantes de avanços tecnológicos, mas se destacam, entretanto, por sua capacitação histórica na produção de

vacinas e na absorção de tecnologias. A próxima subseção explora o envolvimento dos produtores de vacinas com P&D&I.

3.2. Os produtores públicos de vacinas

O consumo brasileiro de vacinas tem sido atendido majoritariamente pelo governo federal, através do Programa Nacional de Imunizações - PNI. Sua criação, na década de 1970, levou a um crescimento da demanda de vacinas em quantidade e qualidade, que não encontrou resposta dos produtores privados instalados no País, levando à criação do Programa de Auto-Suficiência Nacional em Vacinas – PASNI. Esse programa fomentou a produção nacional pública de vacinas, que hoje representa majoritariamente as aquisições do PNI (Temporão, 2003).

Entretanto, o PASNI não fomentou a pesquisa e o desenvolvimento de novas vacinas. As novas vacinas incorporadas ao PNI têm sido introduzidas por transferência de tecnologia. Como consequência, a principal estratégia dos produtores públicos é atender ao PNI, que demanda a incorporação de vacinas já existentes para atender ao calendário nacional de imunizações (Baetas et al., 2007). Mesmo assim, algumas vacinas do portfólio desses produtores contaram com esforços de P&D próprios, sobretudo em processos.

Algumas indicações, reforçando a avaliação de Bomtempo e Baetas (2005), apontam que a capacitação dos produtores públicos no desenvolvimento de novas vacinas está sendo construída, e os esforços de P&D têm sido crescentes:

- têm equipes próprias de P&D, atuando em linhas de pesquisa de diferentes vacinas em diferentes estágios de desenvolvimento;
- têm produtos desenvolvidos em ensaios fase I e II;
- têm se aproximado de instituições e empresas estrangeiras com vistas ao desenvolvimento tecnológico conjunto, em movimento de parceria em P&D que avança em relação à estratégia anterior de aquisição de tecnologia;
- concluíram, ou estão em vias de concluir, a construção de instalações dedicadas para desenvolvimento tecnológico, em GMP, para desenvolvimento e produção de lotes para estudos clínicos.

Mas ainda persistem problemas que inibem o potencial inovador dos produtores, tais como: a ausência de orçamento para P&D proporcional ao volume de vendas, como é da natureza do negócio biofarmacêutico; e ambição empreendedora limitada pelo foco no atendimento apenas das solicitações governamentais e não do potencial de mercado nacional e internacional.

Um engajamento mais firme dos produtores públicos de vacinas no esforço de desenvolvimento de uma vacina contra a AIDS se mostra factível somente após prova de conceito. No estágio atual, segundo esses produtores, o esforço deve voltar-se, sobretudo, para a mobilização da comunidade científica. Seu papel, no curto prazo, seria principalmente de coordenação de parte desses esforços, apoiando-se na experiência de base tecnológica acumulada. No médio prazo, o estabelecimento de plataformas tecnológicas para desenvolvimento e produção de lotes experimentais para testes clínicos seriam as contribuições mais esperadas.

Nessa linha, merece destaque a ação conjunta de pesquisadores de Bio-Manguinhos com pesquisadores acadêmicos brasileiros e norte-americanos, com vistas ao desenvolvimento de uma vacina candidata. Cada um desses atores possui expertises complementares e resultados patenteados. Observam-se oportunidades em vista do movimento de utilização de vírus vacinal da febre amarela como vetor de expressão – sendo Bio-Manguinhos produtor de vacina contra febre amarela há várias décadas. Vale lembrar que com as dificuldades advindas da utilização do adenovírus como vetor de expressão para

uma vacina para AIDS – até então vetor de preferência nos esforços de pesquisa em curso - ampliaram-se as perspectivas de investigação de outros vetores.

O fato desses produtores públicos de vacinas fazerem parte de instituições que congregam atividades de pesquisa básica e clínica é um ponto forte. No caso da Fiocruz, uma de suas Unidades Técnicas de Pesquisa, o Instituto Aggeu Magalhães, desenvolve inclusive projeto de vacina terapêutica contra a AIDS em parceria com empresas privadas e centros acadêmicos estrangeiros. Além disso, essas instituições contam com outras facilidades necessárias à P&D, como biotérios, p.ex.

3.3 Academia

As universidades públicas concentram a capacitação em biociências no Brasil. Mas os produtores públicos de vacinas, Fiocruz e Butantan, estão entre os principais centros de P&D em biotecnologia aplicada à saúde.

Bomtempo e Baetas (2005) identificaram 61 grupos de pesquisa trabalhando com vacinas no Brasil, 80% deles localizados em instituições acadêmicas e 20% internos aos produtores de vacinas. Alguns destes grupos trabalham com AIDS. Entretanto, a maior parte dos grupos universitários de P&D em vacinas dedica-se à pesquisa básica e, nesta etapa, seu nível de capacitação é considerado alto, comparativamente às outras etapas do desenvolvimento de uma vacina.

Entretanto, as relações entre os produtores e os grupos de pesquisa acadêmicos são fracas. Com isso, resultados de pesquisa promissores encontram dificuldades para avançarem e chegarem à produção e ao mercado.

3.4 A política para ciência, tecnologia e inovação em saúde

As políticas de desenvolvimento do Brasil no século passado estiveram voltadas basicamente para o desenvolvimento da capacidade produtiva do país, num processo norteado pela substituição de importações. Estas políticas tiveram bastante sucesso na implantação de uma estrutura industrial diversificada no país. Ao mesmo tempo, uma política de formação de pesquisadores e de incentivo à pesquisa nas universidades públicas, iniciada nos anos 1970 e consistentemente mantida nas décadas seguintes, formou uma base de doutores, que passou a atuar e a se destacar na formação de recursos humanos (mestres e doutores) e nas publicações internacionais. Nos últimos anos, a implantação de uma política industrial para se buscar maior desenvolvimento do país teve como um de seus pilares a necessidade de elevar a capacidade de inovação da indústria nacional. A implantação dessa política, associada à base científica e industrial existente, parece estar começando a dar resultados. Reconhece-se, como já mencionado anteriormente, um maior investimento em P&D por parte das empresas brasileiras do segmento biofarmacêutico.

A indústria farmacêutica e a biotecnologia são atualmente prioritárias tanto na política industrial (Brasil, 2008; Brasil, 2008b), de saúde (Ministério da Saúde, 2008), como na de ciência e tecnologia (Ministério da Ciência e Tecnologia, 2007) pela sua importância intrínseca e pelo potencial que apresentam para alavancar conhecimentos e tecnologias estratégicas na matriz produtiva brasileira.

O incentivo à inovação está presente em todas as políticas de forma decisiva, buscando superar as críticas que tradicionalmente eram feitas. Incluem incentivos às atividades de P&D públicas, privadas e em parceria através de disponibilização de fomento e financiamento para todas as etapas do processo de inovação, investimento em infra-estrutura laboratorial no nível do Sistema Nacional de Inovação como um todo, capacitação técnica e gerencial de recursos humanos para a inovação. Registram-se ainda avanços no marco regulatório para tornar o ambiente mais favorável à inovação.

Todo esse conjunto de movimentos para promover a inovação, entretanto, encontra-se ainda em sua fase inicial e muito resta a fazer para colocar em marcha um sistema de inovação maduro e sustentado. As primeiras avaliações realizadas, tendo-se em mente que a política ainda é muito recente, apontam que a lógica acadêmica ainda se mostra predominante. Aponta-se também como um problema o descolamento das áreas priorizadas das oportunidades de mercado para as empresas. Por outro lado, critica-se a qualidade dos projetos submetidos.

3.5. Perspectivas para o investimento no desenvolvimento de uma vacina contra a AIDS no Brasil

A atividade empresarial inovadora relacionada à P&D de uma vacina para a prevenção da AIDS se enquadra em todas as prioridades da política governamental e pode se beneficiar de uma série de incentivos, assim como o desenvolvimento de projetos nesta área por empresas já existentes. Mas até o momento, mesmo com o aumento dos gastos de P&D, o engajamento em projetos de inovação de caráter mais arriscado não se mostrou prioridade para as empresas privadas nacionais e muito pouco para os produtores públicos, embora esses estejam se preparando para isso.

Os produtores públicos teriam maior facilidade para empreender um projeto dessa natureza, uma vez que têm muitas das capacitações necessárias e estão procurando desenvolver outras tantas, tendo acesso às facilidades e resultados de pesquisa (inclusive 2 projetos em vacina contra a AIDS) das organizações às quais pertencem. Mas é uma arena onde a vacina para prevenção da AIDS compete com vacinas para outras doenças negligenciadas, como a dengue, por exemplo. O desafio seria incentivá-los a apostar numa das vacinas candidatas e se engajar no seu desenvolvimento como uma atividade estratégica, que permitiria o aprofundamento de suas capacidades inovadoras e o desenvolvimento do sistema nacional de inovação em vacinas, além de um exemplo concreto para outros atores. Mas há indicações de que é necessário um estímulo externo (governamental) de peso para engajar esses produtores nessa empreitada.

Na verdade, quem tem realmente se mobilizado pelo desenvolvimento de P&D em AIDS no Brasil, e especificamente com relação a vacinas, tem sido o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS (PN-DST/AIDS) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde. Esse programa tem sido a principal instância de apoio à comunidade científica nessa área. Deve-se ter em mente que um plano mais amplo de desenvolvimento de uma vacina contra a AIDS necessita de financiamentos vultosos. Os recursos financeiros do PN-DST/AIDS são escassos e o programa precisa lidar com ações que sejam capazes de produzir resultados a curto prazo, tais como promoção de diferentes formas de prevenção e tratamento e monitoramento de pacientes. Nesse contexto, é importante ressaltar que o atual Plano Brasileiro da Vacina anti-HIV 2008-2012 (Ministério da Saúde, 2008b), considera a necessidade de articular tanto apoios nacionais complementares aos recursos do PN-DST/AIDS quanto os principais atores internacionais.

Algum potencial de crescimento nos recursos captados para a pesquisa na área, entretanto, pôde ser sentido durante a pesquisa.

4. P&D EM VACINAS NO BRASIL

Esta seção aborda a capacitação nacional em P&D em vacinas, com destaque para a AIDS, e os obstáculos que a atividade enfrenta no Brasil. Como visto na seção 2, o desenvolvimento de uma vacina envolve cinco macro-etapas: pesquisa básica, pré-desenvolvimento, desenvolvimento da vacina candidata e estudos pré-clínicos, *scale-up* e

produção de lotes piloto, e estudos clínicos. Na análise que se segue optou-se por considerar as etapas de pesquisa básica e pré-desenvolvimento como uma única macro-etapa.

4.1. Pesquisa básica e pré-desenvolvimento

Existem grupos no Brasil dedicados à pesquisa de vacinas contra a AIDS, mas são poucos. Deve ser estudada uma forma de ampliar essa massa crítica tanto pelo incentivo à criação de novos grupos quanto pela atração de grupos com atuação em áreas correlatas que, pelo conhecimento acumulado podem atuar de forma efetiva na pesquisa de vacinas contra a AIDS.

A cooperação entre grupos tem sido a forma de adquirir conhecimento e acesso a tecnologias e infra-estrutura não disponíveis nas organizações de origem. Os grupos nacionais mais capacitados mantêm colaboração com instituições estrangeiras, relação reproduzida no interior do Brasil, entre grupos novos e consolidados. Nesse sentido, ressalta-se a necessidade de fomentar a interação contínua dos pesquisadores. A constituição de redes temáticas tem sido mencionada como a forma a se buscar para promover a cooperação e a interação entre os pesquisadores. Cabe, entretanto, sublinhar que na prática o funcionamento das redes têm sido de certa forma decepcionante. Muitas das redes lançadas têm sofrido da falta de uma coordenação atenta e as interações ficam muito aquém do desejado. Deve-se sublinhar que a pesquisa em redes – uma forma reiteradamente valorizada nos ambientes atuais de inovação aberta – exige coordenação rigorosa para garantir o efetivo comprometimento dos participantes com os objetivos da rede.

Há pouca interação entre pesquisa básica e pesquisa médica. Esta interação tem grande potencial para tratar questões que precisam ser mais exploradas como o entendimento da doença, dos vírus, das interações complexas entre os vírus e o homem, e os meios de sua propagação, os casos de não-infecção – abordagem esta chamada de translacional ou de tradução e vista como uma forma possível de tornar o desenvolvimento de inovações mais efetivo em tempo e recursos (Marandola et all. 2004) As atividades relacionadas à identificação, análise de protetores potenciais, sua caracterização, bem como análise de estabilidade e imunogenicidade também são estudos que precisariam ser estimulados e que também podem se apoiar na pesquisa translacional.

Finalmente, a inserção internacional da pesquisa brasileira deveria ser ampliada e aprofundada para que sejam criadas condições de participação do Brasil no esforço global de desenvolvimento da vacina contra a AIDS.

4.2. Desenvolvimento da vacina candidata e estudos pré-clínicos

Situam-se nessa etapa as mais importantes limitações no país. Entretanto, foram detectadas perspectivas favoráveis para superação dessas limitações.

No que se refere especificamente ao desenvolvimento da vacina candidata, para estudos de apresentação, formulação, uso de imunomoduladores-adjuvantes, observam-se algum nível de expertise no Brasil. De qualquer modo seria necessário estimular pesquisas dessa natureza para ampliar a capacitação. Destacamos a existência de vacinas candidatas – uma de origem brasileira e outra estrangeira – sendo trabalhadas no Brasil.

Um ponto importante é a necessidade de condução dos estudos com vacinas candidatas segundo as Boas Práticas Laboratoriais. Há indicação de deficiências nessas práticas no Brasil. A disponibilidade de infra-estrutura física, como laboratórios de experimentação com animais, apresenta problemas. A disponibilidade de animais para experimentação também deixa a desejar em quantidade e qualidade.

Há empresas e grupos instalados realizando ensaios pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* e de toxicologia, em particular. Porém não realizam todos os testes necessários para atender as exigências internacionais, ou o fazem de forma incipiente. As principais carências seriam:

safety pharmacology, farmacocinética, alguns estudos de genotoxicidade e toxicidade em primatas.

4.3. Scale-up e produção de lotes piloto

Plantas piloto para *scale up* e produção de lotes para os ensaios também são consideradas um gargalo. Essa atividade incorpora uma dimensão industrial, pesquisa de processos e de métodos analíticos para a produção, e a maioria dos processos envolve interações complexas de fatores biológicos, químicos e físicos, o que demanda uma visão sistêmica de desenvolvimento de produto e engenharia de processos. Essa capacitação ainda não está presente no grau desejado. Além disso, os requisitos de Boas Práticas de Fabricação (GMP) correntes devem ser seguidos na produção dos lotes que serão utilizados nos testes clínicos. Os produtores públicos, entretanto, concluíram ou estão em vias de concluir a construção de instalações dedicadas, em GMP, para desenvolvimento e produção de lotes para estudos clínicos – avançando a capacitação do país nessa etapa do desenvolvimento.

4.4. Estudos clínicos

Existe expertise no Brasil em ensaios clínicos, mas grupos testam principalmente produtos estrangeiros. O Brasil tem participado de estudos multicêntricos internacionais para vacinas, medicamentos e outros tipos de intervenções em AIDS.

Note-se que a expertise brasileira é maior para a execução do que para o desenho dos ensaios. A elaboração dos protocolos e a definição dos parâmetros de avaliação baseiam-se centrais das pesquisas; são fornecidos pelos contratantes do estudo clínico e aplicados no estudo no Brasil. Dessa forma, o aprendizado geral que poderia ser internalizado no país a partir desses estudos, seja na atividade laboratorial (que é feita no exterior) ou na integração com pesquisadores básicos ainda precisaria ser aperfeiçoado.

4.5. Gargalos principais

Além das dificuldades e problemas acima discutidos, a pesquisa em vacinas no Brasil enfrenta alguns obstáculos que foram particularmente destacados na pesquisa. Em particular, três foram sublinhados pelos entrevistados: retenção de recursos humanos, importação de insumos para pesquisas e funcionamento do sistema regulatório. Esses gargalos são comuns a toda a pesquisa biomédica no Brasil e sua minimização seria um enorme ganho para a P&D&I nacional.

Retenção dos recursos humanos formados

Os grupos universitários têm extrema dificuldade na retenção dos recursos humanos formados, pela impossibilidade de contratação no serviço público. Em geral, a forma de remuneração é através de bolsas (de curta duração) que naturalmente não asseguram a estabilidade das equipes em longo prazo.

A única alternativa de entrada, para os grupos nas Universidades, costuma ser os concursos públicos para docente. Esses concursos visam a atender outros objetivos das instituições, não necessariamente voltados para os grupos de pesquisa. Assim, são em número insuficiente e não trazem necessariamente o estatuto mais adequado para os pesquisadores. Os produtores públicos também, por serem públicos, têm problemas para contratação e retenção de mão de obra especializada.

Importação de insumos para as pesquisas

As dificuldades com a importação de insumos e materiais para a pesquisa são consideradas um gargalo para os pesquisadores brasileiros em geral. Para os pesquisadores da área médico-farmacêutica, esse problema assume níveis dramáticos. Frequentemente, as

cargas se perdem na alfândega, causando prejuízo e atraso aos projetos. Materiais especiais acabam sendo liberados já fora dos prazos de validade e são, em consequência, perdidos. Essa dificuldade tem também impacto direto sobre a possibilidade de participação em redes de pesquisa internacionais, já que dificulta a troca e o compartilhamento de materiais. Além disso, representa uma desvantagem competitiva da pesquisa brasileira que não consegue ter a agilidade necessária para reagir às publicações internacionais a tempo de participar dos debates científicos lançados.

Este problema se arrasta há muitos anos e, apesar dos esforços envidados, tem apresentado melhora lenta. Atualmente as reclamações voltam-se para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. A Diretoria da agência, na tentativa de responder ao problema, lançou em março de 2008 uma resolução (ANVISA, 2008), estabelecendo que, estando a documentação correta, a carga deve ser liberada em até 24 horas. Essa postura da ANVISA, entretanto, parece não encontrar correspondência na atuação das equipes nos portos e aeroportos – para onde convergem as críticas.

Grande parte do problema, entretanto, pode estar no desconhecimento dos pesquisadores sobre procedimentos necessários para a importação de produtos sujeitos à vigilância sanitária. São poucas as organizações que dão suporte ao pesquisador nessa área.

Sistema regulatório

O sistema regulatório é naturalmente crítico para as inovações médico-farmacêuticas. No Brasil, os diversos atores e agentes participantes do sistema de inovação biofarmacêutica consideram que os princípios que norteiam as atividades de regulação estão bem fundamentados, não havendo razão para questioná-los.

Entretanto, a regulamentação do setor é bem recente – do final dos anos 1990 – e há unanimidade sobre a necessidade de melhorar a eficiência operacional (sobretudo a agilidade) e harmonizar a legislação que emana do sistema regulatório, que inclui diversas instâncias:

- o sistema de revisão ética, formado pelos Comitês de Ética em Pesquisa-CEPs institucionais e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa-CONEP, que coordena o sistema. O sistema Ceps-Conep é da órbita do Conselho Nacional de Saúde, órgão de controle social sobre o Ministério da Saúde.
- A regulação sanitária, que emana da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, aplicável a qualquer substância que não tenha registro para uso no Brasil
- outros órgãos cabíveis quando envolve manipulação genética, como a Comissão Nacional Técnica de Biossegurança - CNTBio.

Isso tem sido apontado como um ponto crítico para que o Brasil participe de forma mais competitiva nos estudos multicêntricos internacionais, e também nos testes da Fase I, que requer menos voluntários e, portanto, a agilidade é crítica na decisão de escolha do país.

No caso da Conep, a queixa maior é a demora no tempo para se liberar a realização de uma pesquisa, que leva em média 8 meses. As críticas são ao seu modelo de funcionamento – dependente de voluntários, com reuniões mensais, sem infra-estrutura de funcionamento e a adoção de processos lentos que não priorizam a comunicação, levando muito tempo para sanar pequenas dúvidas.

Embora as queixas sejam menos enfáticas nesse caso, a CNTBio tem as mesmas características de funcionamento.

A Anvisa torna-se um gargalo especialmente no registro de um produto. Sugere-se que a agência estabeleça uma comunicação permanente com as empresas, desde o início dos testes, para ajustar o procedimento padrão solicitado pela agência para o registro de produtos ao caso específico do produto. Isso seria importante para evitar testes excessivos ou

desnecessários ou, ainda, a falta de teses constatadas já no final do processo. A Agência já está utilizando esse procedimento para os produtores públicos de vacinas.

5. DISCUSSÃO: IDENTIFICANDO AÇÕES PARA EXPANDIR A CAPACITAÇÃO DO SISTEMA DE INOVAÇÃO BIOFARMACÊUTICO

Esta seção apresenta um exercício de identificação e análise de ações e políticas que a metodologia de construção do trabalho propiciou ao submeter os resultados das entrevistas com os atores chave a debates sucessivos (comitê de especialistas e *workshop*.)

Partindo do diagnóstico apresentado nas seções anteriores, as ações e políticas sugeridas vão em duas direções principais: a expansão da capacitação do sistema de inovação e a correção de problemas antigos que ainda persistem. As principais ações identificadas são:

a) Valorizar os benefícios das externalidades geradas para o desenvolvimento de todo o sistema de inovação biofarmacêutico.

Sugere-se explorar as potencialidades e os nós críticos comuns da cadeia de P&D da vacina contra AIDS e de novas vacinas em geral, visando não somente a uma maior contribuição do Brasil para o esforço global de P&D da vacina contra AIDS, como também para todo o sistema. Devem ser identificadas e valorizadas as ações que possam transbordar para outras áreas, utilizando o caso da AIDS como emblemático.

b) Distinguir claramente o curto e o longo prazo e atuar com estratégias distintas e complementares.

Na perspectiva de longo prazo, é necessário investir em capacitação, servindo a todo o sistema de pesquisa e inovação em saúde, numa lógica mais tradicional da política pública brasileira.

A estratégia a ser adotada envolveria o investimento continuado, e desde já, na ampliação da capacitação e do aprendizado em toda a cadeia de desenvolvimento da vacina, solucionando gargalos estruturais. A ampliação da massa crítica de pesquisadores atuantes em AIDS (especialmente vacinas contra AIDS), na área básica, é considerada um objetivo fundamental. Dentre as recomendações de ações, sugere-se criar ou ampliar mecanismos para atração e retenção de pessoal, bem como viabilizar a realização de pesquisas de longo prazo.

No caso dos estudos pré-clínicos, sugere-se incentivar a formação de redes buscando a complementaridade de competências, apoiar estas competências para prestar serviços especializados dentro das Boas Práticas Laboratoriais e estimular certificação, bem como investir na qualidade dos animais de laboratório e em métodos alternativos ao uso de animais. Sugere-se também promover a consolidação de infra-estrutura para scale-up e produção de lotes-piloto, avaliar a necessidade de estabelecer novos centros. e apoiar a capacitação nessa área.

No curto prazo, porém, o investimento estaria em fazer avançar um número restrito de projetos com maior potencial, que atendam a critérios especificados de seleção voltados para a inovação. Este investimento moveria o sistema, forçando a solução de seus gargalos. Seu desenvolvimento recorreria a parcerias com organizações estrangeiras quando a atividade não tivesse disponível (ex: pré-clínicos, GMP) no Brasil com a qualidade desejada, apostando na complementaridade e colaboração internacional. Apesar de os editais serem vistos como um mecanismo superior a todas as outras formas de seleção de projetos, deve-se ter em mente que, em determinados casos e para atingir determinados objetivos, o financiamento direto pode ser necessário. É importante que o sistema de fomento se prepare e incorpore outras formas de seleção além dos tradicionais editais. A gestão do processo deve ser cuidadosa e rigorosa no acompanhamento e cobrança. O projeto deve ser conduzido como um negócio,

com metas e prazos. Naturalmente, tal projeto-vitrine precisa ter assegurado financiamento de longo prazo.

Essa estratégia voltada para o curto prazo pode trazer um rápido impacto para acelerar a P&D em vacina contra AIDS no Brasil. Deve-se observar que este foco no desenvolvimento de vacinas (e candidatas) pode envolver tanto projetos com participação preponderante de grupos nacionais como a participação em esforços internacionais.

Em todos os casos é fundamental promover a melhoria de qualidade na condução das pesquisas, principalmente no que diz respeito a sua rastreabilidade. Exigências de qualidade metodológica devem ser atendidas como um dos critérios de seleção.

Essas estratégias – de curto e longo prazo - não são excludentes, mas complementares. O plano lançado para 2008-2012 do PNDST-AIDS parece apostar nas duas estratégias concomitantemente.

c) Viabilizar uma maior integração internacional.

A cooperação internacional é importante tanto na estratégia de longo prazo descrita acima – onde estará voltada principalmente para o aprendizado e a capacitação dos grupos nacionais – quanto nas estratégias de curto prazo voltadas para projetos específicos – estando voltadas para a superação dos gargalos existentes no Brasil, no caso de projetos que envolvem fortemente as competências nacionais, ou ofertando (e consolidando) nossas melhores competências, no caso de projetos internacionais. Portanto, ampliar a participação dos grupos e pesquisadores brasileiros nas redes de pesquisa internacionais, identificando e explorando as possibilidades e requisitos para a maior inserção e credenciamento dos grupos nacionais, inclusive de participação no desenvolvimento internacional de vacinas candidatas, pode trazer um impacto rápido para acelerar a P&D no país.

d) Estimular a indústria a atuar em pesquisa de maior risco

Há uma percepção de que apesar dos avanços nas políticas pró-inovação, se faz necessário fomentar especialmente o aumento do investimento da indústria biofarmacêutica em atividade de maior risco, por meio de financiamentos e incentivos às empresas. Por exemplo, os mecanismos vigentes para estimular a contratação de pesquisadores pelas empresas ainda mostram-se insuficientes. A criação de mecanismos para uso do poder de compra do Estado de modo a vincular às compras governamentais a uma contrapartida de investimento em pesquisa pelas empresas ou mesmo de mecanismos para incentivar empresas a lançarem editais para financiar pesquisa com a participação de agências de fomento, poderiam ser exploradas.

e) Promover maior integração

• Entre academia e indústria

A evolução do sistema de inovação traz novos desafios para as interações entre pesquisadores universitários, setor privado (novas empresas de biotecnologia e empresas farmacêuticas, principalmente) e os produtores públicos. Questões, como qualidade da pesquisa, confidencialidade das informações ou discussões sobre propriedade intelectual e ainda a elaboração de novas formas de atuação próprias de uma organização mais aberta da inovação são cada vez mais importantes. Estímulos a trocas de experiências, apoio no entendimento das expectativas e necessidades das partes envolvidas, bem como fomento à identificação de parceiros potenciais são atividades a serem potencializadas.

• Entre pesquisadores em geral e entre pesquisa básica e pesquisa médica

Há um reconhecimento de que existem questões de pesquisa translacional que precisam ser melhor exploradas, como o entendimento da doença, dos vírus, das interações complexas entre os vírus e os hospedeiros, e que precisam de fomentos específicos. Promover

redes temáticas para esse fim é um caminho passível de exploração, que pode trazer um rápido ganho no avanço das pesquisas. Entretanto, há que se notar a importância do gerenciamento eficaz das redes em geral .

f) Ampliar e explorar as possibilidades de maior engajamento governamental

Os esforços atuais relacionados ao fomento da vacina contra AIDS estão sob coordenação do PN-DST/AIDS, e há um amplo reconhecimento da importância do seu papel. Entretanto para um maior engajamento governamental é necessário que outros atores, coloquem o tema na agenda nacional de pesquisa, e induzam outros órgãos governamentais envolvidos na implementação das políticas de saúde a dar maior peso ao assunto. Nesse sentido, é importante a consolidação da articulação do PN-DST/AIDS com esses atores, bem como com atores internacionais.

O governo brasileiro tem se apoiado fortemente na produção pública de diferentes produtos de base química ou biotecnológica, para tratamento e diagnóstico. Entretanto, a vacina não tem sido priorizada na agenda de pesquisa dos produtores públicos, em função do estágio atual de desenvolvimento da vacina. Embora vejam seu papel no desenvolvimento da vacina apenas após a prova de conceito, o fato de terem estrutura e competências importantes poderia ajudar a direcionar pesquisas para inovação.

6. CONCLUSÕES

O estudo do sistema brasileiro de inovação biofarmacêutico, com foco no desenvolvimento de vacinas para AIDS traz como principal conclusão três pontos centrais: a evolução do sistema; o surgimento de novos problemas decorrentes da própria evolução e a persistência de velhos problemas.

Começando pelos problemas, o estudo constata que problemas burocráticos e de infraestrutura ainda são vistos como entraves importantes para a pesquisa. As limitações decorrentes dos problemas de importação, da morosidade dos processos regulatórios e mesmo da falta de alternativas para a fixação de recursos humanos de alto nível em pesquisa, ainda dificultam a pesquisa no Brasil e tiram dela, como constatado no estudo, oportunidades de crescimento e de competir internacionalmente.

Constata-se que o sistema de inovação evoluiu nos últimos anos, atingindo um novo patamar a partir do qual novos objetivos mais ambiciosos podem e devem ser almejados. O diagnóstico desenvolvido nesta pesquisa contrasta de forma clara com estudos similares anteriores como os de Bomtempo e Baetas, 2005; Gadelha, 2005. O estágio atual sugere claro dinamismo com iniciativas empresariais em pesquisa, melhor situação quanto a recursos, novos mecanismos de incentivo e políticas. O desafio estaria em expandir a capacitação do sistema. Nessa direção, a sugestão de fazer avançar um número restrito de projetos inovadores que possam servir de plataforma de evolução e solução de problemas parece oferecer ganhos expressivos à capacitação do sistema brasileiro de inovação biofarmacêutico.

Ao mesmo tempo, a evolução recente do sistema trouxe novos problemas que não estavam formulados, ou não existiam, no período anterior de relativa estagnação. Os desafios organizacionais e de coordenação que se colocam nas relações entre a pesquisa universitária e as empresas, buscando novos modelos de atuação, são hoje formulados claramente e estão à procura de soluções criativas e inovadoras dos agentes e atores envolvidos. Da mesma forma, os mecanismos de fomento e atuação governamental estão desafiados a encontrar novos formatos organizacionais, além de assegurar a sempre necessária e difícil coordenação dos programas e políticas. Em síntese, o sistema brasileiro de inovação biofarmacêutico demanda em seu estágio atual, além de ciência e tecnologia, inovações na forma de inovar. Esse seria o maior desafio para o seu amadurecimento.

7. BIBLIOGRAFIA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (2008). *Resolução da diretoria Colegiada - RDC 1, de 22 de janeiro de 2008*. Dispõe sobre a vigilância Sanitária na Importação e Exportação de material de qualquer natureza, para pesquisa científica e tecnológica, realizada por cientista/pesquisador ou instituição científica e/ou tecnológica, sem fins lucrativos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF.

Baetas R.; Quental C. & Bomtempo J.V. (2007). Gestão da inovação em vacinas. Potencialidade para o desenvolvimento de vacinas no Brasil. In: Azevedo N.; Gadelha C.A.G; Ponte C.F.; Trindade N. & Hamilton W. (Orgs.) *Inovação em saúde: dilemas e desafios de uma instituição pública*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz.

Bomtempo J.V.; Baetas R. (2005). Potencialidade para o desenvolvimento de vacinas no Brasil. In: Buss P.; Temporão J.G. & Carneiro, JR. (Orgs.) *Vacinas, Soros e Imunizações no Brasil*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz.

Brasil. *Diretrizes de Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior*. Disponível em [http:// www.abdi.com.br](http://www.abdi.com.br) , acessado em 17.06.2008.

Brasil. *Política de Desenvolvimento Produtivo - Inovar e investir para sustentar o crescimento*. Recuperado em 20 de junho de 2008 de [http:// www.abdi.com.br](http://www.abdi.com.br).

Chesbrough H. W.(2006). *Open Innovation: The New Imperative for Creating and Profiting from Technology*, HBS Press, Boston.

Freeman, C. Innovation Systems: city-state, national, continental and sub-national. (2000). In: Cassiolato, J.E. & Lastres, M.H. *Globalização e inovação localizada: experiências de sistemas locais no Mercosul e proposições de políticas de C&T*. Rio de Janeiro: Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

GADELHA C. (2005). O complexo industrial da saúde: desafios para uma política de inovação e desenvolvimento. In: Buss P., Temporão J. G. & Carneiro J. R. (Orgs), *Vacinas, Soros e Imunizações no Brasil*, Rio de Janeiro: Editora Fiocruz.

HARRIS J. E. (2009). Why We Don't Have An HIV Vaccine, And How We Can Develop One. *Health Affairs* 28, 6; ABI/INFORM Global, pg. 1642 – 1654.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) *Pesquisa de Inovação Tecnológica 2005*. Recuperado em 15 de janeiro de 2010 de www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/industria/pintec/2005/default.shtm.

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *Report on the global AIDS epidemic 2008*. Recuperado em 25 de junho de 2010 de http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/JC1511_GR08_Executive_Summary_en.pdf.

Lundvall, B. (1993) User-producer relationships, national systems of innovation and internationalization. In: Foray, D. & Freeman, C. *Technology and the wealth of nations: the dynamics of constructed advantage*. London and New York: Pinter.

Malerba, F. (2004). Sectoral systems of innovation: basic concepts. In: Malerba, F. (Ed.). *Sectoral Systems of Innovation: concepts, issues and analyses of six major sectors in Europe*, Cambridge:Cambridge University Press.

Marandola, W. (2007). Desenvolvimento biofarmacêutico em tempos de PITCE. XVII *Seminário Nacional de Parques Tecnológicos e Incubadoras de Empresas*.

Marandola,W.; Castaldeli, F.; Pereira, M.; Falci,M. (2004). A pesquisa clínica como caminho para o desenvolvimento do medicamento inovador: experiência de uma empresa nacional. *Anais do XXIII Simpósio de Gestão da Inovação Tecnológica*.

Ministério da Ciência e Tecnologia. (2007). *Ciência, Tecnologia e Inovação para o Desenvolvimento Nacional. Plano de Ação 2007-2010 (PAC-CTI)*. Brasília: MCT.

Ministério da Saúde / Secretaria Executiva. (2008). *Mais Saúde: Direito de Todos 2008-2011 (PAC- Saúde) – 2ª. ed - Brasília: Editora do Ministério da Saúde*.

Ministério da Saúde / Secretaria de Vigilância em Saúde. (2008b). *Plano Brasileiro de Vacinas anti-HIV 2008-2012: pesquisa, desenvolvimento e inovação*. Brasília: Ministério da Saúde.

Nelson, R. (1993) *National Innovation Systems*. New York: Oxford University Press.

Quental C; Abreu J; Bomtempo JV; Gadelha, CAG. (2008). Medicamentos genéricos: impacto das políticas públicas sobre a indústria nacional. *Ciência e Saúde Coletiva*, v.13, suplemento, p.619-628.

Regalado, A. (2010). Brazilian Science: riding a gusher, *Science*, 330, 1306-1312.

Schechter M., Kallas E. (2006). HIV/AIDS Research in Brazil: the missing piece? *Future Virology*, 1, 4, 409 – 413.

Stover J; Bollinger L; Hetch R; Willimas C; Roca E. (2007). The impact of an AIDS vaccine in developing countries: a new model and initial results. *Health Affairs* v6, n4, p.1147-1158.

Temporão, J.G. (2003). O Programa Nacional de Imunizações (PNI): origens e desenvolvimento. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, 10 (supl.2): 601-617.

Wilson, P.; Hecht, R. (2008). Financing of vaccine R&D – gaps and opportunities for innovation. *Global Forum for Health Research, Bamako*.