

Desenvolvimento de Vacinas: o potencial do Instituto Butantan na Pandemia de Covid-19

Vaccine Development: the Potential of the Butantan Institute in the Covid-19 Pandemic Scenario

Gabriela Simões Pazelli¹

Ana Marisa Chudzinski-Tavassi²

Alexandre Guimarães Vasconcellos²

¹Instituto Butantan, São Paulo, SP, Brasil

²Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Resumo

O desenvolvimento e a capacidade de produção de vacinas são fundamentais no enfrentamento de doenças. Esse processo torna-se urgente em pandemias, como a da Covid-19, cujo número de mortes é elevadíssimo. Este estudo pretende indicar como o uso da estratégia de transferência de tecnologia no Brasil, pelo Instituto Butantan, beneficia o desenvolvimento de vacinas. Utilizando pesquisa documental, são abordados os desafios enfrentados. A estrutura já instalada no Butantan foi imprescindível para o seu protagonismo no enfrentamento da Covid-19, bem como a realização de parcerias e a utilização dos conhecimentos já adquiridos. O uso de tecnologias já dominadas acelera o processo de desenvolvimento, reduz o investimento financeiro e permite a produção integralmente nacional, contribuindo para reverter sua situação de vulnerabilidade tecnológica. Para que essas iniciativas tenham continuidade, é essencial uma política para investimentos no complexo industrial da saúde e apoio a projetos e pessoal envolvido em PD&I na instituição e no Brasil.

Palavras-chave: Covid-19. Transferência de Tecnologia. Vacinas.

Abstract

Vaccines' development and production capacity are essentials in the fight against diseases. This process becomes urgent during pandemics, such as Covid-19, with very high death numbers. This study aims to clarify how the technology transfer strategy applied in Brazil, applied by Instituto Butantan, benefits the vaccine development. Using documentary research, this work addresses the challenges faced in vaccine production. The structure already installed at Butantan was essential for its role in the face of Covid-19, as the adopted partnerships and the use of knowledge already acquired stand out. The use of technologies already mastered speeds up the product development process and reduces financial investment, and fully national production contributes to reversing its situation of technological vulnerability. For these initiatives to continue, a policy for investments in the health industrial complex is essential, and support for projects and personnel involved in RD&I at the institution and in Brazil.

Keywords: Covid-19. Technology transfer. Vaccines.

Área Tecnológica: Coronavirus (SARS-COV-2) e COVID-19. Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento.



1 Introdução

Em 31 de dezembro de 2019, a Comissão Municipal da Saúde de Wuhan (China) emitiu um boletim reportando casos de pneumonia causada por um vírus desconhecido, no mesmo dia, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou uma notificação mundial sobre os casos reportados (OMS, 2021). No mês seguinte, o vírus causador dessa pneumonia foi identificado como um novo coronavírus, Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) (OMS, 2021). O estudo do seu genoma indicou similaridade filogenética ao Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave de 2002 (AHN *et al.*, 2020). Em fevereiro, a OMS anunciou o nome oficial da doença, Covid-19, que, devido à rápida multiplicação de casos pelo mundo, foi declarada como pandêmica em março, a primeira causada por um coronavírus (OMS, 2021; 2020).

Até 23 de agosto de 2022, 594.367.247 casos de Covid-19 no mundo foram reportados para a OMS, incluindo 6.451.016 óbitos (OMS, 2022c). O primeiro caso no Brasil foi reportado no final de fevereiro de 2020 e, até 23 de agosto de 2022, o país registrou 34,284,864 casos e 682,549 mortes (OMS, 2022d), assumindo o terceiro lugar do *ranking* mundial em número de casos (OMS, 2022c). O aumento acelerado de mortes evidenciou a urgente necessidade do desenvolvimento de tratamentos e de vacinas para conter a pandemia (GAO *et al.*, 2020).

As vacinas são essenciais na prevenção de doenças e consequente promoção da saúde, e assim como fármacos, apesar de ser um meio seguro, podem desenvolver efeitos adversos. Para maior segurança nos serviços de saúde brasileiro, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi criada em 1999 e é responsável pela regulação e controle sanitário de produção e comercialização de produtos e serviços, incluindo registro de vacinas, por meio de resoluções e normativas (JESUS *et al.*, 2022). Quando se trata especificamente de vacinas, a Anvisa atua no controle e na segurança de todas as etapas de desenvolvimento, incluindo estudos clínicos, produção e aplicação. Esse avanço na questão de regulamentação nivelou o Brasil às práticas regulatórias internacionais (JESUS *et al.*, 2022; STÁVALE; LEAL; FREIRE, 2020). Logo, a obtenção do registro sanitário para distribuição e comercialização de vacinas no Brasil exige a autorização e a licença de funcionamento da fabricante pela Anvisa, para tanto, é avaliado tanto o produto – como os dados de produção, qualidade, segurança e eficácia da vacina em questão – quanto o espaço de fabricação – as condições de boas práticas de fabricação (BPF) (STÁVALE; LEAL; FREIRE, 2020). Todo processo de fiscalização realizado pela agência acerca de estudos clínicos no país é indispensável para manter a integridade, incluindo questões éticas, e confiabilidade das pesquisas (JESUS *et al.*, 2022).

Considerando a demanda do desenvolvimento de vacinas com menores efeitos adversos e sem a necessidade de revacinação, grandes farmacêuticas têm investido cada vez mais no desenvolvimento de inovações, porém essas vacinas inovadoras dificilmente chegam aos países em desenvolvimento ou às populações pobres, pois são produtos de custo elevado (HOMMA; FREIRE; POSSAS, 2020). Nesse cenário, inovações e suas políticas se apresentam necessárias, tanto para superação da crise econômica gerada quanto para o desenvolvimento de tratamentos e vacinas (UNIVERSIDADE CORNELL; INSEAD; OMPI, 2020), sendo premente enfrentar questões financeiras, tecnológicas, regulatórias e de propriedade intelectual para que institutos públicos tenham a possibilidade de desenvolver ou absorver tecnologias inovadoras e, assim, disponibilizar vacinas inovadoras para população (HOMMA; FREIRE; POSSAS, 2020).

Destacando que os processos para obtenção de novas vacinas podem envolver realizações de parcerias nacionais e internacionais e processos de transferência tecnológica, aumentando a necessidade de atividades de gestão para harmonização dos interesses das partes e rápido avanço do projeto.

O financiamento de inovações exige a participação do setor público do país, direta ou indiretamente, pois os recursos públicos são essenciais no apoio ao desenvolvimento de inovações de riscos, investimento na área de pesquisa e desenvolvimento em universidades, institutos de pesquisa e empresas (UNIVERSIDADE CORNELL; INSEAD; OMPI, 2020). A origem da maioria dos investimentos feitos em inovações radicais é do Estado, logo, é necessário um Estado ativo para mediar os grandes desafios socioeconômicos, como os enfrentados pela pandemia de Covid-19, incluindo seu papel nas parcerias público-privadas (MAZZUCATO, 2014).

Partindo desse contexto, este estudo pretende mostrar como a estratégia de transferência de tecnologia vem sendo utilizada no Brasil, especialmente pelo Instituto Butantan, para o desenvolvimento de vacinas, com destaque aos acontecimentos durante a pandemia de Covid-19, tendo como premissa a emergência mundial de vacinas.

2 Metodologia

Foi realizada uma pesquisa documental que ainda não recebeu um tratamento analítico, como informações divulgadas pelas instituições em *sites*, plataformas com atualização de dados dinâmicas e *web* conferências.

3 Resultados e Discussão

A falta de tratamentos e de vacinas contra a Covid-19 impulsionou investimentos em ciência, tecnologia e inovação pelo mundo, visto que o desenvolvimento das tecnologias necessárias para inovações exige uma base científica sólida acerca do vírus e da tecnologia necessária para se chegar a uma vacina, como o entendimento das bases moleculares, bases estruturais, processos de replicação, mecanismos de ação até suas interações com humanos (CHAMAS, 2020). O acelerado aumento de mortes pela Covid-19 exigiu, com urgência, o desenvolvimento de protocolos hospitalares e de vacinas para conter a pandemia e prevenir novos surtos (GAO *et al.*, 2020).

3.1 A Busca por Vacinas para Covid-19

O período necessário para desenvolver uma vacina geralmente é longo, entre 10 e 20 anos, e de alto custo (HOMMA; FREIRE; POSSAS, 2020). Contudo, as experiências no enfrentamento de epidemias anteriores, como influenza H1N1, Ebola e Zika, permitiram a aceleração desse processo nas últimas décadas (LURIE *et al.*, 2020). Os avanços científicos aumentaram significativamente os investimentos em pesquisa básica e translacional, incluindo inovação tecnológica, no desenvolvimento e na produção de vacinas, desde a prova de conceito até os testes clínicos (HOMMA; FREIRE; POSSAS, 2020). Entretanto, essa pandemia mostrou que ainda é necessário estabelecer um modelo bem estruturado para que seja possível desenvolver produtos da área

da saúde, em período mais curto, que sejam seguros e eficazes, passando por todas as fases de desenvolvimento, desde a pesquisa básica até ensaios clínicos adequados (CHAMAS, 2020).

Dados da OMS, atualizados duas vezes por semana, mostram que, até 23 de agosto de 2022, o mundo já contava com 170 vacinas candidatas para a Covid-19 na etapa de estudos clínicos e 199 em pré-clínicos (OMS, 2022a). Até a mesma data, o Brasil havia registrado três vacinas na Anvisa, uma foi autorizada para uso emergencial e dez estão com estudos clínicos aprovados, destas, seis já estão com estudos iniciados (Tabela 1) (ANVISA, 2022a; 2022b). As vacinas desenvolvidas pela Universidade de Oxford/AstraZeneca e Sinovac Biotech possuem previsão de transferência tecnológica para o Brasil, a primeira para a Fiocruz e a segunda para o Instituto Butantan (ANVISA, 2021b). A Fiocruz e o Instituto Butantan são instituições centenárias, com estrutura e capacidade tecnológica e produtiva, que destinam suas produções ao Sistema Único de Saúde (SUS) e fazem do Brasil um importante referencial em pesquisas científicas com atuação essencial no enfrentamento da pandemia (UNIVERSIDADE CORNELL; INSEAD; OMPI, 2020; CHAMAS, 2020).

Tabela 1 – Status das vacinas contra a Covid-19 na Anvisa

FARMACÊUTICA NOME DA VACINA	STATUS NA ANVISA	ATUALIZAÇÃO
Pfizer/Wyeth Comirnaty	Registro concedido	23/02/2021
Instituto Butantan/Sinovac Biotech CoronaVac	Uso emergencial aprovado	17/01/2021
Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA Janssen Vaccine	Registro concedido	05/04/2021
Fiocruz e Universidade de Oxford/ Astrazeneca Oxford/Covishield	Registro concedido	12/03/2021
União Química Sputnik	Autorizada parte da importação	14/06/2021
Inovio Pharmaceuticals, Inc. / Patheon, Thermo Fisher Scientific INO-4800	Estudo clínico aprovado	26/08/2021
Astrazeneca AZD2816	Estudo clínico aprovado	18/08/2021
Instituto Butantan Butanvac	Estudo clínico iniciado	20/12/2021
Medicago R&D COVLP	Estudo clínico iniciado	20/12/2021
Institute of Medical Biology Chinese Academy of Medical Sciences Inativada contra Sars-CoV-2	Estudo clínico aprovado	18/08/2021
Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltda SCB-2019	Estudo clínico iniciado	27/05/2022
Sanofi Pasteur Vacina de RNAm para Sars-CoV-2	Estudo clínico iniciado	20/12/2021
HDT Biocorp Vacina de RNA MCTI Cimatec HDT	Estudo clínico aprovado	26/08/2021
Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA Vacina Ad26.COVS.2	Estudo clínico iniciado	25/10/2021

Fonte: Anvisa (2022a; 2022b)

No âmbito das instituições públicas brasileiras, foram desenvolvidas ações transversais para contribuir no processo de desenvolvimento e soluções tecnológicas, como a Rede Vírus e o Observatório de Tecnologias Relacionadas à Covid-19, em resposta à emergência da pandemia. A Rede Vírus é um comitê estratégico que otimiza a informação a partir da mobilização de Institutos de Ciência e Tecnologia e unidades de pesquisa, reunindo especialistas, representantes do governo e agências de fomento para integração de iniciativas no combate ao coronavírus; atuando no desenvolvimento de diagnósticos, tratamentos, vacinas e produção de conhecimento acerca da Covid-19 (MCTI, 2020). O Observatório de Tecnologias Relacionadas à Covid-19 foi criado com a finalidade de divulgar as novas tecnologias desenvolvidas com capacidade de contribuir no combate à pandemia, fornecendo os materiais necessários para que os atores do Sistema de Inovação brasileiro possam atuar com excelência (INPI, 2022).

3.2 A História do Instituto Butantan

O Instituto Butantan foi fundado em 1901 para o enfrentamento de doenças que afetam a saúde pública, tendo como meta, na época, o desenvolvimento de um soro contra a peste bubônica (DE FRANCO; KALIL, 2014; JARED, 2020). De Franco e Kalil (2014) dividem a história do Instituto Butantan em períodos: 1) 1901-1927, gestão do Dr. Vital Brazil – período de grande investimento financeiro para contratação de funcionários, construção de laboratórios e da fábrica, e em pesquisa científica; 2) 1930-1970, no início desse período foram criadas as agências de incentivo às pesquisas, o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), apesar disso, o Butantan foi afetado pela falta de investimentos relacionada aos direcionamentos institucionais da época; e 3) após 1970, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) foi criado (1973) pelo Governo Federal, o que levou a modernização dos laboratórios e fábricas do Butantan, permitindo a autossuficiência no fornecimento de vacinas e de soros.

Com a concretização do PNI e o plano de autossuficiência estabelecido pelo governo, atualmente, o Instituto Butantan e a Fiocruz são responsáveis pelo fornecimento de 70% da demanda do setor público brasileiro, o que foi possível a partir do investimento feito na incorporação e desenvolvimento de tecnologias de produção de vacinas requeridas no PNI (HOMMA; FREIRE; POSSAS, 2020; HO *et al.*, 2011). Além dos soros, o Butantan conta com sete vacinas – todas fornecidas ao Ministério da Saúde (MS); das quais, cinco são contra doenças causadas por vírus e três destas utilizam a tecnologia de inativação do vírus (INSTITUTO BUTANTAN, 2022). Uma das metas do Instituto Butantan é se tornar um *player* mundial na produção de vacinas, para tanto, é necessário, além da aquisição de novas tecnologias e renovação do seu portfólio (PAIVA, 2019), outras medidas como a qualificação pela OMS das instalações fabris e dos processos desenvolvidos na Instituição. Em 2021, a vacina da Influenza, produzida pelo Butantan, entrou na lista de vacinas pré-qualificadas pela OMS (OMS, 2022b), podendo ser distribuída para outros países.

3.3 A Estratégia de Transferência de Tecnologia

A tecnologia pode ser definida como um conhecimento e/ou habilidade necessária para produzir um produto ou um processo, e, para que seja reproduzida, é necessário possuir esse conhecimento e/ou habilidade, logo, o processo de transferência de tecnologia é complexo, pois envolve a transferência do conhecimento aplicado das técnicas de controle e garantia de qualidade, domínio sobre os processos regulatórios, estudos clínicos para adequação do produto e adaptação das instalações para os padrões internacionais de qualidade (DE FRANCO; KALIL, 2014; LUNDQUIST, 2003) Na área da saúde, a transferência tecnológica é essencial para o sucesso em P&D, ensaios clínicos, adaptação da produção em larga escala e comercialização (MOHITE; SANGLE, 2017).

Em entrevista à Luana Paiva (2019), o gerente de Parcerias Estratégicas e Novos Negócios do Instituto Butantan, Tiago Tadeu Rocca de Moraes, explica que, para o Butantan, em um processo de transferência de tecnologia, o foco é o produto desenvolvido e toda tecnologia que permite sua produção, conhecida por plataforma tecnológica. Além do produto em si, a plataforma auxilia no desenvolvimento de novos produtos pela instituição que absorveu a tecnologia, dado que esta passa a ter o *know-how* necessário, recurso humano capacitado e estrutura fabril (PAIVA, 2019).

A transferência tecnológica de vacina foi utilizada com sucesso pelo Instituto Butantan na vacina contra Influenza. A tecnologia foi desenvolvida pela Sanofi-Pasteur, o processo de transferência iniciou em 1999 e foi realizado em etapas (HO *et al.*, 2011). Na primeira etapa, em 2000, a Sanofi-Pasteur enviava a vacina em frascos e o Butantan realizava a inspeção, controle de qualidade, rotulagem, embalagem e envio para o Ministério da Saúde; no ano seguinte, o Butantan passou a realizar o processo de envase, posteriormente, em 2004, passou a implementar as tecnologias de formulação e, simultaneamente, realizou a capacitação dos recursos humanos necessários em cada etapa de produção da vacina, além de buscar por recursos federais e estaduais para a concretização da fábrica (HO *et al.*, 2011; CANAL BUTANTAN, 2019). No acordo, a Sanofi-Pasteur encarregou-se de supervisionar o projeto da planta da fábrica de produção da vacina, sua construção e validação, seleção dos equipamentos e treinamento da equipe (MIYAKI *et al.*, 2011). A fábrica começou a ser construída em 2008, seguindo as regulamentações da Anvisa; a produção do primeiro lote da vacina pelo Butantan aconteceu em 2011, uma conquista importante que marcou sua história e do Brasil (HO *et al.*, 2011).

O caso reforça que o processo não se resume apenas em transferir um produto, o acordo também inclui a plataforma tecnológica e todo *know-how* envolvido para garantia de eficácia, qualidade e segurança do produto (MOHITE; SANGLE, 2017), permitindo, ao final do processo, a independência tecnológica para quem adquire a plataforma. Portanto, a utilização dessa estratégia pelo Butantan fez com que o Brasil se tornasse independente no caso de vacina influenza e criou uma estratégia para o país ser menos dependente de vacinas desenvolvidas no exterior, inclusive no caso de novas doenças e epidemias.

3.4 Parceria entre o Instituto Butantan e a Sinovac Biotech

Com 120 anos de experiência, o Instituto Butantan entende que a colaboração entre agentes que visam ao mesmo objetivo é essencial para geração de conhecimento e inovação tecnológica (INSTITUTO BUTANTAN, 2021a). Em junho de 2020, foi anunciada sua parceria com o Governo do Estado de São Paulo e a Sinovac Biotech para produção de uma vacina contra a Covid-19, CoronaVac, e a realização de teste clínico fase III no Brasil, financiado pelo Butantan (INSTITUTO BUTANTAN, 2020a). A Sinovac Biotech é uma das principais biofarmacêuticas da China, atuando na realização de pesquisa, desenvolvimento, fabricação e comercialização de vacinas, como a vacina contra o SARS-CoV, cuja experiência obtida com seu desenvolvimento permitiu a rápida adaptação da vacina contra o SARS-CoV-2 (INSTITUTO BUTANTAN, 2021a). Essa parceria incluiu a realização do teste clínico no Brasil para verificar eficácia, segurança e o potencial que a vacina tem de induzir respostas imunológicas contra o vírus, e a possibilidade de seu fornecimento ao SUS (INSTITUTO BUTANTAN, 2020a).

Em entrevista ao El País Brasil (2020), o Dr. Ricardo Palacios, até então diretor médico de pesquisa clínica do Butantan, explicou que, ao realizar a parceria envolvendo transferência de tecnologia, é feita uma carta-intenção declarando todas as ações que as instituições desejam realizar em conjunto. Nela se pontuam as etapas do processo que ocorrerão, bem como o período de cada etapa, os compromissos de cada parceiro e a sustentabilidade do projeto, assim como foi feito para vacina de influenza.

A estrutura atual do Instituto Butantan permite a manipulação e envase de um milhão de doses da CoronaVac por dia; para tanto, a fábrica passou a funcionar 24 horas por dia, sete dias por semana para o atendimento da demanda (INSTITUTO BUTANTAN, 2020c). Paralelamente, em novembro de 2020, para ampliar a capacidade de produção de imunizantes, foi iniciada a construção da nova fábrica, com características de uma plataforma multipropósito, destinada à produção tanto de vacinas, como a CoronaVac, como de outros imunizantes produzidos por diferentes processos (INSTITUTO BUTANTAN, 2020b). A parceria com a Sinovac fez com que o Butantan, até setembro de 2021, entregasse 100 milhões de doses de CoronaVac ao Ministério da Saúde (INSTITUTO BUTANTAN, 2021b).

Apesar dos bons resultados obtidos, é importante destacar que um processo de transferência tecnológica é uma estratégia de médio a longo prazo, especialmente no caso de vacinas, isso porque as tecnologias precisam ser absorvidas em uma infraestrutura que comporte as exigências regulatórias e de qualidade. Por exemplo, para fabricar uma vacina que utiliza vírus com alto nível de segurança, como é o caso do Coronavírus, é necessária uma planta fabril com elevado nível de biossegurança, além do desenvolvimento e incorporação de testes de qualidade. O Brasil é ainda deficiente nesse tipo de infraestrutura, sendo necessários sua construção e o treinamento de recursos humanos específicos. Dessa forma, enquanto não há domínio integral de tecnologias, quer transferidas, quer integralmente desenvolvidas *in-house*, o país depende de fornecedor da tecnologia, conforme afirmou o Dr. Renato Kfourri (AWAD, 2021b), diretor da Sociedade Brasileira de Imunizações.

3.5 Desenvolvimento da ButanVac

Em junho de 2021, a Anvisa autorizou a realização de pesquisa clínica da ButanVac, vacina desenvolvida pelo Instituto Butantan (ANVISA, 2021a). O ensaio clínico aprovado teve início no mês seguinte (INSTITUTO BUTANTAN, 2021c). A ButanVac utiliza tecnologia baseada em ovo de galinha embrionado, e terá a produção integralmente brasileira, caso aprovada para uso pela Anvisa (INSTITUTO BUTANTAN, 2021c). Essa vacina utiliza o vírus da doença de Newcastle, tecnologia desenvolvida pela Icahn School of Medicine no Mount Sinai. O projeto é resultado de um consórcio internacional liderado pela instituição filantrópica PATH Center for Vaccine Innovation and Access, apoiado pela Fundação Bill e Melinda Gates (INSTITUTO BUTANTAN, 2021c).

Conforme aponta a dirigente do Centro de Desenvolvimento e Inovação (CDI) do Butantan, Dra. Ana Marisa Chudzinski-Tavassi, em entrevista para o canal Elias Awad (AWAD, 2021a), a produção da ButanVac utiliza de uma *expertise* já existente no Butantan, obtida pelo processo de transferência de tecnologia da vacina da Influenza, bem como utilizará a mesma fábrica. A vacina da Influenza está qualificada pela OMS (OMS, 2022b), o que coloca o Butantan no cenário de fabricantes internacionais de vacinas (AWAD, 2021a). O diretor do Instituto Butantan, Dimas Covas, declarou que a tecnologia utilizada na ButanVac aproveita o conhecimento já adquirido pelo Butantan com o desenvolvimento de vacinas anteriores e incorpora inovações (INSTITUTO BUTANTAN, 2021c; 2021e). A diretora do CDI ainda afirma que o uso da tecnologia já dominada, além de acelerar o processo de desenvolvimento e produção, também faz com que o investimento financeiro seja reduzido (AWAD, 2021a). O diretor do Butantan declarou que a ButanVac é uma alternativa viável e barata, e vários países poderão produzi-la utilizando suas respectivas fábricas de vacina base ovo, destinadas para produção da vacina contra Influenza (INSTITUTO BUTANTAN, 2021d).

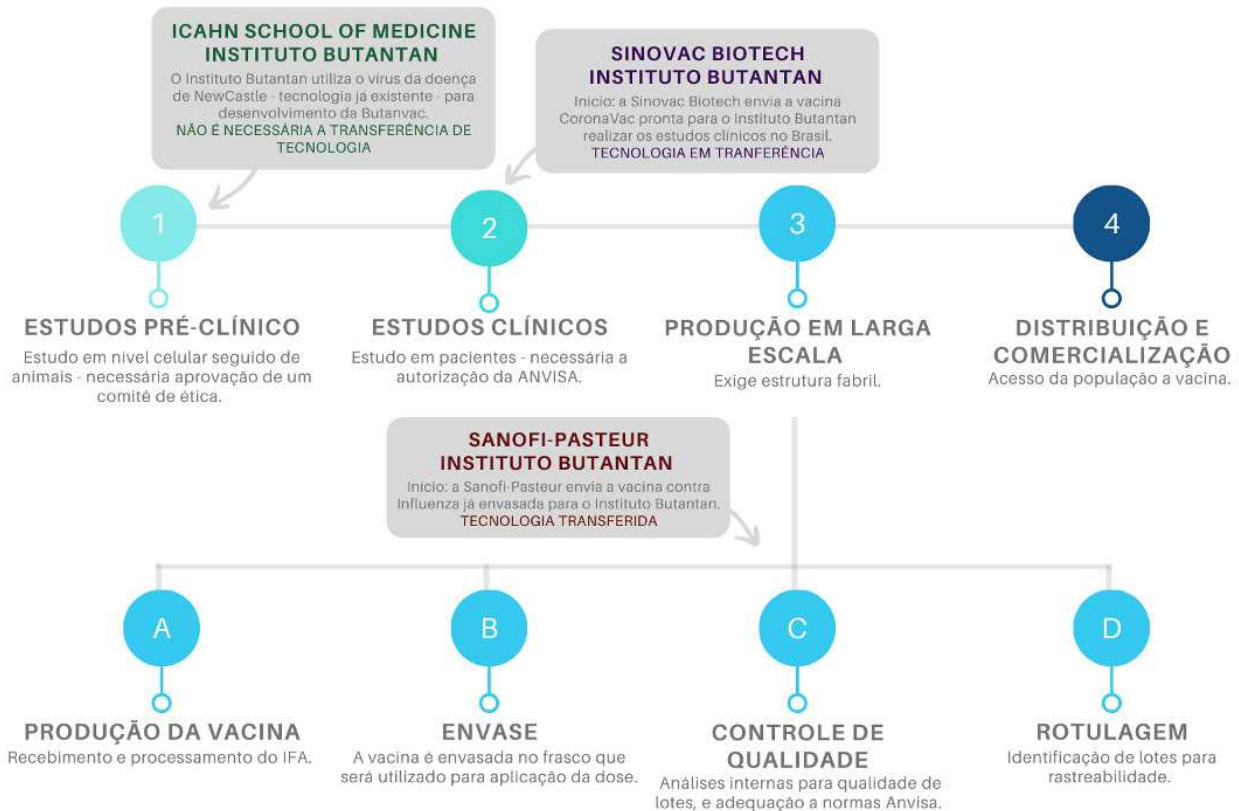
3.6 Superação da Dependência de Importação e da Vulnerabilidade Tecnológica

Segundo a Diretora de Negócios Institucionais da Bayer, Silvia Sfeir, em entrevista para o canal Elias Awad (AWAD, 2021c), o Brasil tem capacidade intelectual, profissionais qualificados para atuar nas áreas de fabricação e estruturas física, permitindo que o país deixe sua posição de importador para ser exportador, mas, para tanto ainda, são necessárias políticas públicas para gerenciar os investimentos. Entretanto, muitas iniciativas públicas de financiamento da inovação no Brasil estão sofrendo cortes de recursos, e o nível de investimento público em P&D no país está mais baixo que há duas décadas (UNIVERSIDADE CORNELL; INSEAD; OMPI, 2020).

A realização de parcerias em diferentes etapas de desenvolvimento ou produção, as quais podem incluir a transferência de tecnologia, é uma estratégia essencial para as farmacêuticas obterem sucesso no processo de desenvolvimento, produção e comercialização de fármacos ou vacinas (MOHITE; SANGLE, 2017). Ademais, essas parcerias permitem que quem esteja absorvendo a tecnologia tenha: 1) acesso a novas tecnologias para produção; 2) aprimoramento de habilidades e/ou conhecimentos dos colaboradores; e 3) oportunidade de novos negócios (MANU; VISHAL GUPTA, 2016). Para obtenção de novas vacinas em seu portfólio, o Instituto Butantan implementou diferentes estratégias, entre elas, a consolidação de parcerias envolvendo a possibilidade de transferência tecnológica (HO *et al.*, 2011). Essa estratégia vem sendo

utilizada com sucesso, como nos casos apresentados: a parceria com a Sanofi-Pasteur e com a Sinovac Biotech (Figura 1); ambas as beneficiaram, indireta e diretamente, tanto o Butantan quanto o Brasil no combate à pandemia de Covid-19.

Figura 1 – Concretização de parcerias do Instituto Butantan ao longo do processo de desenvolvimento e de produção de vacinas



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo

Além do conhecimento adquirido, a parceria com a Sinovac possibilitou a entrega de 100 milhões de doses da vacina ao Ministério da Saúde em 2021 e impulsionou a estruturação da nova fábrica, que poderá produzir outros imunizantes. Apesar desses avanços, enquanto as tecnologias das vacinas utilizadas na pandemia não forem totalmente absorvidas no país, o Brasil ainda dependerá do fornecimento pelos detentores das respectivas tecnologias para conseguir imunizar a sua população.

Atrasos nas entregas de insumos – como os que ocorreram durante o auge da pandemia no Brasil – e, conseqüente, na distribuição das vacinas impactam o ritmo da campanha de vacinação. Esse referido atraso levou o Butantan a anunciar a suspensão temporária do envase dos imunizantes em maio de 2021 (AWAD, 2021a; BERTONI, 2021), evidenciando a necessidade de estratégias, além da transferência de tecnologia, para o fortalecimento de desenvolvimentos internos de tecnologia. O país tem condições e precisa investir em políticas para o fortalecimento do desenvolvimento de tecnologias nacionais para, desse modo, alcançar sustentabilidade via infraestrutura e tecnologias que resultem em processos escaláveis, capazes de responder às demandas da população. Embora os mecanismos do ecossistema de inovação permitam o compartilhamento de tecnologias, casos de situações extremas, como pandemias, evidenciam a importância de o país desenvolver tecnologias que o tirem de situações de vulnerabilidade (AWAD, 2021a).

4 Considerações Finais

O desenvolvimento de vacinas é essencial para conter pandemias e prevenir novos surtos, entretanto, esse processo pode ser longo e de alto custo, o que dificulta o acesso aos países em desenvolvimento. Portanto, ações voltadas para políticas de inovação são de extrema necessidade nesses países, tanto para saúde pública, incluindo investimento no desenvolvimento de vacinas, quanto para superação da crise econômica gerada. Logo, a participação do setor público é indispensável na criação de estratégias para apoiar o desenvolvimento de inovações de risco, incentivar a P&D e consolidar parcerias público-privadas, tanto em âmbito nacional quanto internacional. Entre as estratégias para desenvolvimento, a transferência de tecnologia é essencial no setor farmacêutico. O acordo de transferência tecnológica na área da saúde pode ser feito em qualquer etapa do desenvolvimento do produto e, em situações emergenciais de saúde pública, todas as complementariedades existentes entre as instituições, pessoal treinado e infraestrutura já disponível devem ser aproveitadas.

O Brasil possui duas instituições que são essenciais no enfrentamento da Covid-19, o Instituto Butantan, no âmbito do Estado de São Paulo, e a Fiocruz, no âmbito federal. Ambas estabeleceram parcerias internacionais com possibilidade de transferência tecnológica para o desenvolvimento e produção da vacina em território nacional. Esse processo é complexo e permite que a instituição que absorve a tecnologia não apenas tenha o domínio do desenvolvimento e fabricação do produto acordado, como também use a plataforma tecnológica para o desenvolvimento de novos produtos, uma vez que passa a ser tecnologicamente independente.

A realização de parcerias faz parte da estratégia bem-sucedida de desenvolvimento de novos produtos pelo Butantan. Focando na emergência de saúde da Covid-19, é possível destacar dois acordos realizados pelo Butantan que o beneficiaram para o desenvolvimento de vacinas contra o SARS-CoV-2. A parceria com a Sanofi-Pasteur incluiu a aquisição de uma plataforma tecnológica pelo Butantan, a qual foi posteriormente utilizada no desenvolvimento da ButanVac, a primeira vacina brasileira contra a Covid-19 fabricada no Brasil, sem dependência de importação. A parceria com a Sinovac incluiu a realização de testes clínicos no Brasil e possibilitou a entrega de 100 milhões de doses da vacina para o SUS pelo Butantan ainda em 2021.

A ButanVac, caso aprovada pela Anvisa para uso, terá produção integralmente nacional, trazendo independência na produção de vacina para a Covid-19, revertendo a situação de vulnerabilidade tecnológica e possibilitando um protagonismo maior do Brasil no esforço inovador mundial frente à eminente necessidade de aperfeiçoamento das vacinas existentes para o enfrentamento de novas variantes do SARS-CoV-2. O processo de desenvolvimento e produção da ButanVac foi acelerado e exigiu um investimento financeiro reduzido, justamente por utilizar de tecnologias já dominadas pelo Butantan, obtidas por acordos anteriores.

5 Perspectivas Futuras

O Brasil tem capacidade de atingir a independência tecnológica em determinados processos e produtos, como algumas vacinas importantes para o enfrentamento de doenças no território nacional e, até mesmo, para exportação; mas, para tanto, são necessárias políticas públicas de governo eficientes para gerenciar os investimentos e incentivos de financiamento à inovação.

Apesar do complexo cenário, o Instituto Butantan conseguiu destaque no desenvolvimento de vacina contra a Covid-19 durante a pandemia, devido à forma de gestão adotada: investimento em parcerias tecnológicas, codesenvolvimento com outras instituições, garantia de financiamentos e apoio do Governo do Estado de São Paulo, agências de fomento e Fundação Butantan, além de investir no desenvolvimento de novas vacinas com tecnologias próprias. Esses investimentos e a cultura de inovação permitem o aprimoramento da equipe e da infraestrutura e oportunidade para desenvolvimento de novas tecnologias e de novos negócios.

Agradecimentos

Agradecemos ao Sr. Tiago Tadeu Rocca de Moraes, gerente de Parcerias Estratégicas e Novos Negócios do Instituto Butantan, e ao Dr. Cristiano Gonçalves Pereira, gerente de Inovação do Instituto Butantan, pela leitura crítica do manuscrito e pelas sugestões. Este trabalho foi idealizado durante o Curso MBA da Gestão da Inovação em Saúde, ministrado no Instituto Butantan, e fomentado pela Fundação Butantan para a formação da estudante Gabriela Simões Pazelli, sob orientação do Dr. Alexandre Guimarães Vasconcellos.

Referências

- AHN, Dae-Gyun *et al.* Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **J. Microbiol. Biotechnol.**, [s.l.], v. 30, n. 3, p. 313-324, 21 mar. 2020. DOI <https://doi.org/10.4014/jmb.2003.03011>. Disponível em: <https://www.jmb.or.kr/journal/view.html?uid=5371&vmd=Full>. Acesso em: 15 abr. 2022.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa autoriza pesquisa clínica da vacina Butanvac.** Ministério da Saúde, 10 jun. 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-pesquisa-clinica-da-vacina-butanvac>. Acesso em: 15 abr. 2022.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Covid-19: fique por dentro do mapa das vacinas em teste no Brasil.** 17 jun. 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/fique-por-dentro-do-mapa-das-vacinas-em-teste-no-brasil>. Acesso em: 15 abr. 2022.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Estudos clínicos com vacinas.** 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/estudos-clinicos>. Acesso em 23 ago. 2022.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Vacinas – Covid-19.** 24 ago. 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas>. Acesso em: 23 ago. 2022.
- AWAD, E. **A Primeira Vacina 100% Brasileira! Entrevista Dra. Ana Marisa Tavassi.** YouTube, 2021a. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=CuPqFN5K-9Q>. Acesso em: 15 abr. 2022.
- AWAD, E. **Atualização sobre as Vacinas: Estudos, Cenários E Perspectivas!!** YouTube, 2021b. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=KzF4ivMyqhU>. Acesso em: 15 abr. 2022.

AWAD, E. **Insumos para Produção de Vacinas, Indústria Farmacêutica, Entrevista com Silvia Sfeir**. YouTube, 2021c. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=yM1SB12uALs>. Acesso em: 15 abr. 2022.

BERTONI, E. **O impacto da suspensão da produção de vacinas no Brasil**. Nexo, 18 maio 2021. Disponível em: <https://www.nexojornal.com.br/expresso/2021/05/17/O-impacto-da-suspensao-da-producao-de-vacinas-no-Brasil>. Acesso em: 15 abr. 2022.

CANAL BUTANTAN. **20 Anos de Parceria Instituto Butantan – Sanofi Pasteur**. Direção: Valesca Canabarro Dios. Produção: Rafael Simões. Roteiro: Valesca Canabarro Dios. YouTube, 2019. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=xy518r2KzHw>. Acesso em: 15 abr. 2022.

CHAMAS, C. Inovação, propriedade intelectual e acesso a medicamentos e vacinas: o debate internacional na pandemia da Covid-19. **Liinc em Revista**, [s.l.], v. 16, n. 2, p. e5338, 2020. DOI: 10.18617/liinc.v16i2.5338. Disponível em: <http://revista.ibict.br/liinc/article/view/5338>. Acesso em: 15 abr. 2022.

DE FRANCO, M.; KALIL, J. The Butantan Institute: History and Future Perspectives. **PLOS: Neglected Tropical Diseases**, [s.l.], 3 jul. 2014. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002862>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002862>. Acesso em: 15 abr. 2022.

EL PAÍS BRASIL. **El País TV entrevista Ricardo Palacios**. YouTube, 2020. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=NbVDT2dVZak>. Acesso em: 15 abr. 2022.

GAO, Q. *et al.* Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. **Science**, [s.l.], v. 369, n. 3, ed. 6.499, p. 77-81, 6 jun. 2020. DOI <https://doi.org/10.1126/science.abc1932>. Disponível em: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.abc1932>. Acesso em: 15 abr. 2022.

HO, P. L. *et al.* Economical Value of Vaccines for the Developing Countries: The Case of Instituto Butantan, a Public Institution in Brazil. **PLOS: Neglected Tropical Diseases**, [s.l.], v. 5, 29 nov. 2011. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001300>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001300>. Acesso em: 15 abr. 2022.

HOMMA, A.; FREIRE, M. S.; POSSAS, C. Vacinas para doenças negligenciadas e emergentes no Brasil até 2030: o “vale da morte” e oportunidades para PD&I na Vacinologia 4.0. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 36, 2020. DOI <https://doi.org/10.1590/0102-311X00128819>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/7Hxhd5TBN89TzYYxqmbnxvz/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 15 abr. 2022.

INPI – INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. **Observatório COVID-19: Observatório de Tecnologias Relacionadas à COVID-19**. 8 abr. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19>. Acesso em: 15 abr. 2022.

INSTITUTO BUTANTAN. **Butantan e Governo de SP vão testar e produzir vacina inédita contra coronavírus**. Instituto Butantan, 11 jun. 2020a. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/butantan-e-governo-de-sp-vao-testar-e-produzir-vacina-inedita-contra-coronavirus>. Acesso em: 15 abr. 2022.

INSTITUTO BUTANTAN. **Governo de SP inicia as obras da fábrica que produzirá Coronavac no Brasil**. Instituto Butantan, 9 nov. 2020b. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/governo-de-sp-inicia-as-obras-da-fabrica-que-produzira-coronavac-no-brasil>. Acesso em: 15 abr. 2022.

INSTITUTO BUTANTAN. **SP inicia produção brasileira de vacina do Butantan.** Instituto Butantan, 18 dez. 2020c. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/sp-inicia-producao-brasileira-de-vacina-do-butantan>. Acesso em: 15 abr. 2022.

INSTITUTO BUTANTAN. **A parceria tecnológica que fez da CoronaVac a vacina do Brasil.** Instituto Butantan, 18 jan. 2021a. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/a-parceria-tecnologica-que-fez-da-coronavac-a-vacina-do-brasil>. Acesso em: 15 abr. 2022.

INSTITUTO BUTANTAN. **Butantan entrega 6,9 milhões de doses da CoronaVac, encerra contrato de 100 milhões de doses com Ministério e inicia substituição de vacinas retidas.** Instituto Butantan, 15 set. 2021b. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/butantan-entrega-69-milhoes-de-doses-da-coronavac-encerra-contrato-de-100-milhoes-de-doses-com-ministerio-e-inicia-substituicao-de-vacinas-retidas>. Acesso em: 15 abr. 2022.

INSTITUTO BUTANTAN. **Butanvac deve ter melhor resposta contra variantes e será produzida no país: entenda a tecnologia.** Instituto Butantan, 17 ago. 2021c. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/butanvac-deve-ter-melhor-resposta-contra-variantes-e-sera-produzida-no-pais--entenda-a-tecnologia>. Acesso em: 15 abr. 2022.

INSTITUTO BUTANTAN. **ButanVac não vai impactar acordo do Butantan para produção da CoronaVac, garante Dimas Covas.** Instituto Butantan, 9 abr. 2021d. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/butanvac-nao-vai-impactar-acordo-do-butantan-para-producao-da-coronavac-garante-dimas-covas>. Acesso em: 15 abr. 2022.

INSTITUTO BUTANTAN. **ButanVac será barata e é resultado do acúmulo de experiências do Butantan com produção da CoronaVac.** Instituto Butantan, 29 mar. 2021e. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/butanvac-sera-barata-e-e-resultado-do-acumulo-de-experiencias-do-butantan-com-producao-da-coronavac>. Acesso em: 15 abr. 2022.

INSTITUTO BUTANTAN. **Vacinas.** 2022. Disponível em: <https://butantan.gov.br/soros-e-vacinas/vacinas>. Acesso em: 15 abr. 2022.

JARED, C. **O surto da peste em Santos, o Butantan e a COVID-19.** Canal Butantan, 17 jun. 2020. Disponível em: <https://coronavirus.butantan.gov.br/ultimas-noticias/o-surto-da-pesto-em-santos-o-butantan-e-a-covid-19>. Acesso em: 15 abr. 2022.

JESUS, C. S. *et al.* The role of the National Health Surveillance Agency in the regulation of vaccines. **Research, Society and Development**, [s.l.], v. 10, n. 6, p. e35010614512, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v10i6.14512. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/14512>. Acesso em: 15 abr. 2022.

LUNDQUIST, G. A Rich Vision of Technology Transfer Technology Value Management. **The Journal of Technology Transfer**, [s.l.], v. 28, p. 265-284, 2003. DOI <https://doi.org/10.1023/A:1024949029313>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1024949029313#citeas>. Acesso em: 15 abr. 2022.

LURIE, N. *et al.* Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. **The New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 382, p. 1.969-1.973, 21 maio 2020. DOI 10.1056/NEJMp2005630. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2005630>. Acesso em: 15 abr. 2022.

MANU, C.; VISHAL GUPTA, N. Review on Technology Transfer in Pharmaceutical Industry. **International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance**, [s.l.], v. 7, p. 7-14, 1 jan. 2016. Disponível em: <http://impactfactor.org/PDF/IJPQA/7/IJPQA,Vol7,Issue1,Article2.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2022.

MAZZUCATO, M. **O Estado Empreendedor**: desmascarando o mito do setor público vs. setor privado. São Paulo: Editora Schwarcz S.A., 2014.

MCTI – MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES DO BRASIL. **Rede Vírus**: sobre Rede Vírus. 2020. Disponível em: <http://redevirus.mcti.gov.br/sobre/>. Acesso em: 15 abr. 2022.

MIYAKI, C. *et al.* Influenza vaccine production for Brazil: a classic example of successful North–South bilateral technology transfer. **Vaccines**, [s.l.], v. 29, p. A12-A15, 1 jul. 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.04.127>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11006931>. Acesso em: 15 abr. 2022.

MOHITE, P. B.; SANGLE, S. V. Technology transfer in pharmaceutical industry- A Review. **International Journal of Advances in Pharmaceutics**, [s.l.], v. 6, p. 1-07, 2017. DOI: <https://dx.doi.org/10.7439/ijap>. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/335078031.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2022.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19**. 11 mar. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acesso em: 15 abr. 2022.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Timeline**: WHO’s COVID-19 response. 25 jan. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>. Acesso em: 15 abr. 2022.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines**. 25 fev. 2022a. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 23 ago. 2022.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Vaccines**: Prequalified vaccines. 2022b. Disponível em: https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/prequalified-vaccines?sort_order=field_vaccines_effective_date&desc=ASC&page=25. Acesso em: 15 abr. 2022.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. 25 fev. 2022c. Disponível em: <https://covid19.who.int>. Acesso em: 23 ago. 2022.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**: Brazil. 25 fev. 2022d. Disponível em: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>. Acesso em: 23 ago. 2022.

PAIVA, L. Você no Butantan: Tiago Rocca, gerente de Parcerias Estratégicas e Novos Negócios. **Instituto Butantan**, 14 out. 2019. Disponível em: <https://www.butantan.gov.br/noticias/voce-no-butantan-tiago-rocca-gerente-de-parcerias-estrategicas-e-novos-negocios>. Acesso em: 15 abr. 2022.

STÁVALE, M. C. M.; LEAL, M. L. F.; FREIRE, M. S. A evolução regulatória e os desafios na perspectiva dos laboratórios públicos produtores de vacinas no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [on-line], 21 set. 2020, v. 36, n. Suppl 2, e00202219. Epub. ISSN 1678-4464. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00202219>. Acesso em: 15 abr. 2022.

UNIVERSIDADE CORNELL; INSEAD; INPI – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. **Índice Global de Inovação 2020**: quem financiará a inovação? 13. ed. Ithaca; Fontainebleau; Genebra: [s.n.], 2020.

Sobre os Autores

Gabriela Simões Pazelli

E-mail: pazelligabriela@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1814-3678>

Graduada em Ciências Biomédicas pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP/USP) em 2019.

Endereço profissional: Av. Vital Brasil, n. 1.500, Butantã, São Paulo, SP. CEP: 05503-900.

Ana Marisa Chudzinski-Tavassi

E-mail: ana.chudzinski@butantan.gov.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7717-7013?lang=pt>

Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de São Paulo em 1993.

Endereço profissional: Av. Vital Brasil, n. 1.500, Butantã, São Paulo, SP. CEP: 05503-900.

Alexandre Guimarães Vasconcellos

E-mail: alexguim@inpi.gov.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4791-6932>

Doutor em Biotecnologia Vegetal pela Universidade Federal do Rio de Janeiro em 2003.

Endereço profissional: Rua Mayrink Veiga, n. 9, 17º andar, sala 10, Centro, Rio de Janeiro, RJ. CEP: 20090-910.