

Universidade de Brasília
Instituto de Ciências Humanas
Departamento de Serviço Social

**Avaliação da Política Nacional de Ciência,
Tecnologia e Inovação em Saúde: contribuições para a
pesquisa & desenvolvimento em biotecnologia em saúde
(2004 – 2014)**

Priscila Almeida Andrade

**BRASÍLIA
2015**

Universidade de Brasília - UnB

**Avaliação da Política Nacional de Ciência,
Tecnologia e Inovação em Saúde: contribuições para a
pesquisa & desenvolvimento em biotecnologia em saúde
(2004 – 2014)**

Priscila Almeida Andrade

**BRASÍLIA
2015**

PRISCILA ALMEIDA ANDRADE

**Avaliação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e
Inovação em Saúde: contribuições para a pesquisa &
desenvolvimento em biotecnologia em saúde (2004 – 2014)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Política Social do Departamento de Serviço Social da Universidade de Brasília como requisito à obtenção do título de Doutora em Política Social.

Área de concentração: Política Social, Estado e Cidadania

Orientadora: Professora Dra. Denise Bomtempo Birche de Carvalho

**Brasília
2015**

A447a ALMEIDA-ANDRADE, PRISCILA
Avaliação da Política Nacional de Ciência,
Tecnologia e Inovação em Saúde: contribuições para a
pesquisa & desenvolvimento em biotecnologia em saúde
(2004 - 2014) / PRISCILA ALMEIDA-ANDRADE; orientador
DENISE BOMTEMPO BIRCHE DE CARVALHO. -- Brasília, 2015.
269 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Política Social) --
Universidade de Brasília, 2015.

1. Política Nacional de Ciência, Tecnologia e
Inovação em Saúde . 2. Pesquisa & Desenvolvimento.
3. Biotecnologia. 4. Sistema Único de Saúde. I.
CARVALHO, DENISE BOMTEMPO BIRCHE DE, orient. II.
Título.

Data: 02 de Junho de 2015 as 14 H

Título: "AVALIAÇÃO DA POLÍTICA NACIONAL DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE: CONTRIBUIÇÕES PARA A PESQUISA E DESENVOLVIMENTO EM BIOTECNOLOGIA EM SAÚDE (2004-2014)"

Comissão Examinadora

Denise Bomtempo Birche de Carvalho (Orientadora/Membro Interno vinculado ao Programa) SER/UnB/Doutora em Sociologia/Université Paris 1/Sorbonne/França;

Carlos Medicis Morel (Membro Externo não vinculado ao Programa) Fundação Oswaldo Cruz/FIOCRUZ/RJ/Doutor em Ciências Biológicas/Universidade Federal do Rio de Janeiro/ UFRJ;

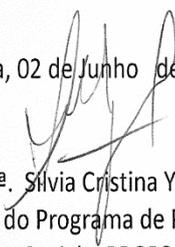
Moisés Goldbaum (Membro Externo não vinculado ao Programa) Universidade de São Paulo/USP/Doutor em Medicina/Universidade de São Paulo/USP;

Luiz Guilherme de Oliveira (Membro Interno não vinculado ao Programa) FUP/UnB/ Doutor em Política Científica e Tecnológica /Universidade Estadual de Campinas/UNICAMP;

Walter Massa Ramalho (Membro Interno não vinculado ao Programa) FCE/UnB/Doutor em Medicina Tropical/Universidade de Brasília/UnB;

Oviomar Flores (Suplente/Membro Interno não vinculado ao Programa) FCE/UnB/Doutor em Ciência da Saúde/Universidade de Brasília/UnB.

Brasília, 02 de Junho de 2015.


Prof.ª Dr.ª Sílvia Cristina Yannoulas
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
em Política Social – PPGPS/SER/UnB

Agradecimentos

As sensações de gratidão e contentamento são as expressões mais genuínas que podem traduzir a caminhada realizada ao longo do doutoramento, que foi acompanhada de um profundo processo de autotransformação. A presença de uma pluralidade de incentivadores foi fundamental para transmutar o conhecimento do plano das aspirações à tese escrita. Inicialmente, agradeço à preciosa vida humana que me possibilitou a oportunidade de refletir sobre temas tão pertinentes à sociedade.

Aos meus Pais, Carlos e Eliane, meu irmão, Bruno, meu avô, Nilo, e demais familiares, por todo o amor, companheirismo, compreensão, estrutura e apoio que favoreceram o meu desenvolvimento humano.

Ao amado Devananda, cujo reencontro trouxe um brilho, leveza, afeto e um frescor na etapa final do Doutorado com músicas, poesias, risadas, danças e meditações.

Aos membros da banca, recebam minha profunda gratidão por terem aceito o convite de participar desse ciclo e por dedicarem seus preciosos recursos, como o tempo, a presença e o conhecimento, a fim de contribuir para este trabalho.

À minha preciosa orientadora, a profa Dra. Denise Bomtempo, pela parceria estabelecida desde o Mestrado, por meio da qual tenho avançado no mundo da ciência, como também aprendido sobre a arte de viver.

Ao Prof. Dr. Moisés Goldbaum, por todo o aprendizado, incentivo e inspiração que pude acessar desde sua liderança na Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (Sctie/MS).

Ao Prof. Dr. Carlos Morel, por suas iniciativas em apoiar novos talentos e em fortalecer a atuação do Brasil no campo da ciência, tecnologia e inovação (CT&I) na agenda nacional e internacional.

Ao Prof. Pós-Dr. Luiz Guilherme de Oliveira, por todo o conhecimento e aprendizado compartilhado no grupo de pesquisa de CT&I e na disciplina de Economia da Inovação.

Ao Prof. Dr. Oviomar Flores por ser um incentivador desde o momento em que cursei a Especialização em Saúde Coletiva, em 2003, para que eu seguisse a carreira acadêmica.

Ao Prof. Dr. Walter Ramalho, pela parceria no desafio de formar futuros sanitaristas, por meio da implementação do recente curso de graduação em Saúde Coletiva da UnB, o qual foi o primeiro a ser criado no Brasil.

À todos os colegas de trabalho da UnB, estudantes e servidores.

À todos os gestores de CT&I por se dedicarem a essa agenda estratégica para o desenvolvimento do país.

À Diretora Substituta do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit/Sctie/MS), Márcia Motta, por todo o aprendizado, o incentivo e a confiança desde que a conheci, em 2005, quando fiz parte da sua equipe de trabalho.

À Organização Pan-Americana da Saúde e ao Ministério da Saúde, por terem contribuído para o aprendizado prático no fazer a gestão de CT&I em saúde.

Às três jóias valiosas que conheci ao longo do Doutorado, nas quais tomei refúgio para me reenergizar e continuar nessa caminhada: a lucidez (Mente Búdica), o ensinamento das leis da vida (Darma) e a comunidade de amigos espirituais (Sangha).

À todos os mestres espirituais que se dedicam nessa existência para estimular a expansão da consciência humana, a importância da compaixão, a arte da felicidade genuína e os benefícios da meditação. Gratidão *Buda, Sathya Saibaba, Dalai Lama, Prembaba, Lama Padma Samtem, Dzongsar Rimpoché, Monja Cohen, Gyalwang Drukpa, Lama Jigme Llawang e Osho*. Seus ensinamentos foram preciosos e cruciais.

Com a plenitude de ter concluído um importante ciclo, dedico esta tese ao Sistema Único de Saúde.

Hoje, enfrentamos muitos problemas. Alguns criados por nós em consequência de diferenças ideológicas, religiosas, raciais, políticas e econômicas. Entretanto, chegou o momento de pensarmos em um nível mais profundo, em nível humano, e a partir daí apreciar e respeitar essa mesma condição nos outros seres humanos. Devemos construir relacionamentos mais próximos, de confiança mútua, compreensão e ajuda. Todos queremos a felicidade e evitar o sofrimento. Todos temos o mesmo direito de ser felizes, e aí reside a nossa igualdade fundamental. Não é necessário seguir filosofias complicadas. Nosso próprio cérebro, nosso próprio coração é o nosso templo. A filosofia é a bondade. Se você quer transformar o mundo, experimente primeiro promover o seu aperfeiçoamento pessoal e realizar inovações no seu próprio interior. Estas atitudes se refletirão em mudanças positivas. Deste ponto em diante, as mudanças se expandirão em proporções cada vez maiores. Tudo o que fazemos produz efeito, causa algum impacto (Dalai Lama).

Lista de Gráficos

Gráfico 1 – Distribuição quantitativa do número de projetos de P&D em biotecnologia em saúde por região do Brasil, aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio do fomento nacional e contratações diretas, no período de 2004 a 2012	67
Gráfico 2 – Distribuição por fase de pesquisa, segundo percentual de investimento e número de projetos de P&D em biotecnologia em saúde aprovados pelo Decit e parceiros, no período de 2004 a 2012	84
Gráfico 3 – Distribuição do percentual da carga de doenças negligenciadas no Brasil de 2007 a 2009	88
Gráfico 4 – Quantitativo de projetos de P&D em biofármacos, segundo a fase de pesquisa e áreas prioritárias definidas na agenda nacional de desenvolvimento tecnológico, aprovados pelas contratações diretas e editais temáticos nacionais, realizados pelo Decit e parceiros de 2004 a 2012	140

Lista de Figuras

Figura 1 – Síntese da triangulação de métodos para avaliação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde: observação participante, vertente bibliográfica e análise de conteúdo	25
Figura 2 – Características do sistema nacional de inovação em saúde	32

Lista de Quadros

Quadro 1 – Cronologia dos principais marcos institucionais do Brasil para a área de ciência, tecnologia e inovação, relacionados ao setor de Biotecnologia do complexo econômico-industrial da saúde	46
Quadro 2 – Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia que vinculam a participação dos pesquisadores principais dos projetos de P&D em biotecnologia em saúde aprovados pelo Decit e parceiros, por meio do fomento nacional e contratações diretas, no período de 2004 a 2012	54
Quadro 3 – Detalhamento dos editais temáticos nacionais lançados de 2004 a 2012, pelo mecanismo de fomento nacional, que aprovaram projetos de P&D em biotecnologia, por meio da ação do Decit/Sctie/MS e parceiros	59
Quadro 4 – Instituições internacionais parceiras na execução dos projetos de P&D em biotecnologia, aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio do mecanismo de fomento nacional e de contratações diretas, no período de 2004 a 2012	62
Quadro 5 – Redes apoiadas, por meio dos mecanismos de fomento nacional e contratação direta, nos projetos de P&D em biotecnologia, aprovados pelo Decit e parceiros, no período de 2004 a 2012	65
Quadro 6 - Principais empresas brasileiras e institutos de pesquisa públicos atuantes em biotecnologia na área de saúde humana	71
Quadro 7 – Parcerias entre universidades ou centros de pesquisa e empresas atuantes nos projetos de P&D em biotecnologia em saúde, aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio dos mecanismos de fomento nacional e contratação direta, entre 2004 e 2012	74
Quadro 8 – Produção científica brasileira, em comparação com outros países, por área de fronteira da biotecnologia, no período 1998-2007	76
Quadro 9 – Quantidade de patentes por área de fronteira da biotecnologia concedidas no período 1998-2007	78
Quadro 10 – Aplicações potenciais da engenharia tecidual no Brasil, no período de 2004 a 2025	93
Quadro 11 – Prioridades de PD&I definidas na agenda nacional de desenvolvimento tecnológico para a terapia celular com o uso de células-tronco e os biomateriais, no horizonte temporal de 2008 a 2022	94
Quadro 12 – Resultados qualitativos das atividades de P&D em terapia celular com o uso de células-tronco que prosseguiram ou formaram parcerias, desde o ano de aprovação nos editais temáticos nacionais, lançados entre 2004 e 2012, pelo Decit/Sctie/MS e parceiros	111

Quadro 13 – Resultados qualitativos da produção tecnológica decorrente dos projetos de P&D em terapia celular com o uso de células-tronco aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, nos editais nacionais temáticos lançados de 2004 a 2012	121
Quadro 14 – Resultados qualitativos das atividades de P&D em biomateriais que prosseguiram e formaram parcerias, desde o ano de aprovação nos editais temáticos nacionais, lançados entre 2004 e 2012, pelo Decit/Sctie/MS e parceiros	128
Quadro 15 – Resultados qualitativos da produção tecnológica decorrente dos projetos de P&D em biomateriais, aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, nos editais nacionais temáticos lançados de 2004 a 2012	131
Quadro 16 – Descrição das linhas de P&D em biofármacos prioritárias, de acordo com a agenda nacional de desenvolvimento tecnológico, contempladas pela indução do Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio das contratações diretas e dos editais nacionais temáticos, promovidos no período de 2004 a 2012	138
Quadro 17 – Prioridades relacionadas à P&D em biofármacos vigentes no SUS de 2004 a 2012	146
Quadro 18 – Resultados qualitativos das atividades de P&D em biofármacos que prosseguiram e formaram parcerias, desde o ano de aprovação nas contratações diretas e nos editais temáticos nacionais, lançados de 2004 a 2012, pelo Decit/Sctie/MS e parceiros	156
Quadro 19 – Resultados qualitativos da produção tecnológica decorrente dos projetos de P&D em biofármacos, aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio das contratações diretas e dos editais nacionais temáticos lançados de 2004 a 2012	163
Quadro 20 – Prioridades relacionadas à PD&I e produção de vacinas vigentes no SUS de 2004 a 2012	174
Quadro 21 – Prioridades da agenda nacional de desenvolvimento tecnológico para o setor de vacinas	177
Quadro 22 – Resultados qualitativos das atividades de P&D de vacinas que prosseguiram ou formaram parcerias, desde o ano de aprovação nas contratações diretas e nos editais temáticos nacionais, lançados de 2004 a 2012, pelo Decit/Sctie/MS e parceiros	183
Quadro 23 – Resultados qualitativos da produção tecnológica decorrente dos projetos de P&D de vacinas, aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, nas contratações diretas e nos editais nacionais temáticos lançados de 2004 a 2012	186
Quadro 24 – Tipos de hemoderivados disponíveis no mercado internacional	190

Quadro 25 – Resultados qualitativos das atividades de P&D de hemoderivados que prosseguiram ou formaram parcerias, desde o ano de aprovação pelas contratações diretas e pelos editais temáticos nacionais, lançados entre 2004 e 2012, pelo Decit/Sctie/MS e parceiros	200
Quadro 26 – Prioridades relacionadas à PD&I e produção de hemoderivados vigentes no SUS de 2004 a 2012	203
Quadro 27 – Distribuição continental dos países que apresentam fábricas produtoras de hemoderivados	205
Quadro 28 – Principais produtos da agenda institucional da Hemobrás para PD&I e produção e indicações terapêuticas	207
Quadro 29 – Resultados qualitativos da produção tecnológica decorrente dos projetos de P&D de hemoderivados, aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, nas contratações diretas e nos editais nacionais temáticos lançados de 2004 a 2012	209
Quadro 30 – Fases da P&D de kits diagnósticos	219
Quadro 31 – Agenda de prioridades dos países em desenvolvimento para a PD&I e produção de testes diagnósticos	221
Quadro 32 – Prioridades da agenda nacional de desenvolvimento tecnológico para a PD&I e produção relacionada a kits diagnósticos	225
Quadro 33 – Prioridades relacionadas à PD&I e produção de kits diagnósticos vigentes no SUS de 2004 a 2012	229
Quadro 34 – Resultados da indução aos projetos de P&D relacionados a testes diagnósticos <i>in vitro</i> , classificado pelo tipo de tecnologia e doença-alvo a ser detectada, financiados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais, lançados de 2004 a 2012	239
Quadro 35 – Resultados qualitativos das atividades de P&D relacionadas a kits diagnósticos que prosseguiram e formaram parcerias, desde o ano de aprovação nas contratações diretas e nos editais temáticos nacionais, lançados de 2004 a 2012, pelo Decit/Sctie/MS e parceiros	241
Quadro 36 – Resultados qualitativos da produção tecnológica decorrente dos projetos de P&D relacionados a testes diagnósticos <i>in vitro</i> , aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, nos editais nacionais temáticos lançados de 2004 a 2012	246

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Distribuição dos investimentos em Reais e número de projetos, apoiados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, pelos mecanismos de indução nacional, estadual e local, no período de 2004 a 2012	11
Tabela 2 – Análise comparada da indução da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, por meio do mecanismo de fomento nacional e de contratações diretas: panorama geral e contribuições para a P&D em biotecnologia em saúde, por meio dos projetos aprovados pelo Decit e parceiros, no período de 2004 a 2012	56
Tabela 3 – Distribuição anual dos investimentos em Reais, número de editais temáticos nacionais lançados e de projetos de P&D em biotecnologia em saúde aprovados, pelo Decit e parceiros, no período de 2004 a 2012	58
Tabela 4 – Distribuição quantitativa dos projetos de P&D, por área da biotecnologia e por unidade federada do Brasil, aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio do fomento nacional e das contratações diretas, no período de 2004 a 2012	68
Tabela 5 – Pedidos de patentes registrados no período de 2004 a 2014 resultantes das atividades de P&D em biotecnologia em saúde aprovadas pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais lançados de 2004 a 2012	80
Tabela 6 – Síntese do quantitativo da produção científica e tecnológica de 2004 a 2014, por tópico tecnológico, resultante das atividades de P&D em biotecnologia em saúde, aprovadas pelo Decit e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais lançados de 2004 a 2012	81
Tabela 7 – Classificação, por área e fase de pesquisa, dos projetos de P&D em biotecnologia em saúde aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais lançados no período de 2004 a 2012	86
Tabela 8 – Fluxo de recursos dos investimentos em Reais para a P&D em biotecnologia em saúde que contemplou as doenças negligenciadas, por meio das contratações diretas e dos editais nacionais lançados, pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, no período de 2004 a 2012	89
Tabela 9 – Distribuição do quantitativo de projetos de P&D em biotecnologia em saúde que contemplaram as doenças negligenciadas, por meio de contratações diretas e editais nacionais lançados, pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, no período de 2004 a 2012	90
Tabela 10 – Distribuição do número de transplantes por órgãos realizados no Sistema Único de Saúde, nos anos de 2009 e 2010	99
Tabela 11 – Distribuição dos editais temáticos do Decit/Sctie/MS e parceiros que aprovaram as atividades de P&D em terapia celular com o uso de células-tronco, no período de 2004 a 2012, segundo o total de investimento em Reais e o número de projetos	107

Tabela 12 – Distribuição dos projetos de P&D em células-tronco por alvo terapêutico, investimento em Reais e número de projetos, resultantes da indução do Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio dos editais temáticos nacionais, no período de 2004 a 2012	109
Tabela 13 – Distribuição dos editais temáticos, lançados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros no período de 2004 a 2012, que aprovaram os projetos de P&D em biomateriais, segundo o total de investimento em Reais e o número de projetos	126
Tabela 14 – Distribuição dos projetos de P&D em biomateriais por tecido celular alvo para a bioengenharia, investimento em Reais e número de projetos, resultantes da indução do Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio dos editais temáticos nacionais lançados no período de 2004 a 2012	127
Tabela 15 – Distribuição dos investimentos em Reais e número de projetos aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, de 2004 a 2012, por linhas de P&D para o setor de biofármacos, segundo a agenda nacional de desenvolvimento tecnológico	139
Tabela 16 – Distribuição dos editais temáticos lançados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros no período de 2004 a 2012, que aprovaram projetos de P&D em biofármacos, segundo o total de investimento em Reais e o número de projetos	140
Tabela 17 – Classificação dos projetos de P&D em biofármacos aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, no período de 2004 a 2012, por linha de investigação do setor de biofármacos e por fase de pesquisa	143
Tabela 18 – Biofármacos produzidos no âmbito das Parcerias de Desenvolvimento de Produtos induzidas até 2011 pelo Decit/Sctie/MS	145
Tabela 19 – Distribuição dos projetos de P&D em biofármacos e biomarcadores baseados na genômica específicos para as doenças negligenciadas, segundo investimentos em Reais e número de projetos, resultantes da indução do Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais, lançados no período de 2004 a 2012	149
Tabela 20 – Distribuição quantitativa da produção científica e tecnológica resultante dos projetos de P&D em biofármacos financiados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais, lançados de 2004 a 2012	162
Tabela 21 – Distribuição dos editais temáticos lançados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros no período de 2004 a 2012, que aprovaram projetos de P&D de vacinas, segundo o total de investimento em Reais e o número de projetos	179
Tabela 22 – Distribuição das atividades de P&D de vacinas específicas para as doenças negligenciadas, segundo investimentos em Reais e número de projetos, resultantes da indução do Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais, lançados no período de 2004 a 2012	181

Tabela 23 – Distribuição dos editais temáticos lançados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros no período de 2004 a 2012, que aprovaram projetos de P&D de hemoderivados, segundo o total de investimento em Reais e o número de projetos	198
Tabela 24 – Custos, em milhões de dólares, das importações brasileiras referente aos reagentes para kits diagnósticos	224
Tabela 25 – Número de procedimentos de diagnósticos laboratoriais, de métodos diagnósticos por especialidade médica e exames da medicina nuclear <i>in vivo</i>	227
Tabela 26 – Distribuição dos editais temáticos lançados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros no período de 2004 a 2012, que aprovaram atividades de P&D relacionadas a kits diagnósticos, segundo o total de investimento em Reais e o número de projetos	235
Tabela 27 – Distribuição das atividades de P&D relacionadas a kits diagnósticos para as doenças transmissíveis, segundo investimentos em Reais e número de projetos aprovados, resultante da indução do Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais, lançados no período de 2004 a 2012	236
Tabela 28 - Distribuição das atividades de P&D relacionadas a kits diagnósticos específicas para as doenças negligenciadas, segundo investimentos em Reais e número de projetos aprovados, resultante da indução do Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais, lançados no período de 2004 a 2012	237
Tabela 29 - Distribuição das atividades de P&D relacionadas a kits diagnósticos específicas para as doenças não transmissíveis, segundo investimentos em Reais e número de projetos aprovados, resultante da indução do Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais, lançados no período de 2004 a 2012	238

Lista de Siglas e Abreviações

Abifina –	Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades
ABDI –	Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial
Aids –	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ALRI –	Infecção Respiratória Aguda do Trato Inferior
ANPPS –	Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde
Anvisa –	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARI –	Infecção respiratória aguda
Assured –	<i>Affordable, Sensitive, Specific, User-friendly, Rapid treatment, Equipment-free, Delivered</i>
AVC –	Acidente Vascular Cerebral
Bio-Manguinhos –	Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
BNDES –	Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
BPF –	Boas Práticas de Fabricação
BPM –	Boas Práticas de Manufatura
BPV	Papilomatose Bovina
BRBIOTEC –	Associação Brasileira de Biotecnologia
BTCG –	Bancos de Células e Tecidos Germinativos
Capes –	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDTS –	Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde
CEI –	Complexo Econômico-Industrial
CEIS –	Complexo Econômico-Industrial da Saúde
CGEE –	Centro de Gestão e Estudos Estratégicos
CGPAN/MS –	Coordenação de Alimentação e Nutrição do Ministério da Saúde
CMOs –	<i>Contract Manufacturing Organizations</i>
CNI –	Confederação Nacional da Indústria
CNPq –	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CNCTS –	Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde
CNCTI –	Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação
CNCTIS –	Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
CNS –	Conferência Nacional de Saúde
Conitec –	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CPqGM/Fiocruz –	Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz/ Fundação Oswaldo Cruz
CPqRR/Fiocruz –	Centro de Pesquisa René-Rachou/ Fundação Oswaldo Cruz
CRIO –	Crioprecipitado
CTC –	Centros de Tecnologia Celular
CTH –	Células-Tronco Hematopoiéticas
CT&I –	Ciência, Tecnologia e Inovação
CT&IS –	Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
CTs –	Células-Tronco
Daly –	Anos de Vida Ajustados por Incapacidade
Datasus –	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
Deciis –	Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde
Decit –	Departamento de Ciência e Tecnologia
Dgit –	Departamento de Gestão e Incorporação Tecnológica
DN –	Doenças Negligenciadas
DNA –	Ácido Desoxirribonucleico
DST –	Doenças Sexualmente Transmissíveis

DTP –	Difteria, Tétano e Coqueluche
Embrapa –	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
Elisa –	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
EMRTCC –	Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiopatias
EUA –	Estados Unidos da América
FAPs –	Fundações de Apoio à Pesquisa
Fapemig –	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
Faperj –	Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
Fapesp –	Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo
Farmanguinhos –	Instituto de Tecnologia em Fármacos
Fepps/SES-RS –	Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde/ Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do SUS
Fiocruz –	Fundação Oswaldo Cruz
FMRP/USP –	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP
Funcap –	Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico
Finep –	Financiadora de Estudos e Projetos
FNDCT –	Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
FNS –	Fundo Nacional de Saúde
GAVI –	<i>Global Alliance for Vaccines and Immunization</i>
GECIS –	Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde
Getec –	Grupo de Estudo em Terapia Celular
GM/MS –	Gabinete do Ministro do Ministério da Saúde
GSK –	<i>GlaxoSmithKline</i>
HAV –	Vírus da Hepatite A
HBV –	Vírus da Hepatite B
HCV –	Vírus da Hepatite C
Hemobrás –	Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia
Hemope –	Hemocentro de Pernambuco
HIAE –	Hospital Israelita Albert Einstein
HIB –	<i>Haemophilus influenza</i> tipo B
HIV –	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV –	Papilomavírus Humano
HTLV –	Vírus T-Linfotrópico Humano
IBGE –	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBMP –	Instituto de Biologia Molecular do Paraná
Icesp –	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
ICTs –	Instituições Científicas e Tecnológicas
IDCs –	<i>Innovative Developing Countries</i>
IMBT –	Instituto do Milênio de Bioengenharia Tecidual
IME –	Instituto Militar de Engenharia
Inamps –	Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social
INC –	Instituto Nacional de Cardiologia
Inca –	Instituto Nacional do Câncer
Incor –	Instituto do Coração
INCTs –	Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia
INCT – Biofabris –	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Biofabricação

INCT – IDN –	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia – Inovação em Doenças Negligenciadas
INCT – Inami –	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Nanotecnologia para Marcadores Integrados
INCT – Inofar –	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fármacos e Medicamentos
INCT– IBSAB –	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia – Instituto de Biomedicina do Semiárido Brasileiro
INCT – FCx –	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fluidos Complexos
INCT – Redoxoma –	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Processos Redox em Biomedicina
INCTS –	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue
INCTV –	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Vacinas
Ingeb/UFU –	Instituto de Genética e Bioquímica/Universidade Federal de Uberlândia
INI –	Iniciativa Nacional Inovação
INNT –	Instituto Nacional de Neurociências Translacional
Inovacina –	Programa Nacional de Competitividade em Vacinas
INPI –	Instituto Nacional de Propriedade Industrial
INPS –	Instituto Nacional de Previdência Social
Into –	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
IOC –	Instituto Oswaldo Cruz
Ipepatro –	Instituto de Pesquisas em Patologias Tropicais de Rondônia
iPSC –	<i>Induced Pluripotent Stem Cell</i>
ITA –	Instituto Tecnológico de Aeronáutica
IVB –	Instituto Vital Brasil
Lacens –	Laboratórios Nacionais de Saúde Pública
LV –	Leishmaniose Visceral
Mapa	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MCTI –	Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação
Mdic –	Ministério do Desenvolvimento Industrial e Comércio Exterior
MEC –	Ministério da Educação
MCI –	Massa Celular Interna
MMR –	Tríplice viral (Sarampo, Caxumba e Rubéola) / Varicela
MPLA –	Monofosforil Lipídeo A
MS –	Ministério da Saúde
NAT –	Testes de Amplificação e de Detecção de Ácidos Nucleicos
NH36 –	Enzima Nucleosídeo Hidrolase
NITs –	Núcleos de Inovação Tecnológica
Nucel –	Núcleo de Terapia Celular e Molecular
OCDE –	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
Ompi –	Organização Mundial da Propriedade Intelectual
OMS –	Organização Mundial de Saúde
OPAS –	Organização Pan-Americana da Saúde
OTC –	<i>Over the Counter</i>
PACTI –	Plano de Ação de Ciência, Tecnologia e Inovação
Pasni –	Programa de Auto-Suficiência Nacional de Imunobiológicos
P&D –	Pesquisa e Desenvolvimento
PD&I –	Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação
PCR –	Reação de Polimerase em Cadeia

PCT –	<i>Patent Cooperation Treaty</i>
PDB –	Política de Desenvolvimento Biotecnológico
PDPs –	Parcerias para Desenvolvimento de Produtos e Política de Desenvolvimento Produtivo
PDNS –	Programa de Desenvolvimento Nacional de Endopróteses Vasculares – <i>Stents</i>
PESS –	Pesquisas Estratégicas para o Sistema de Saúde
PEV –	Programa de Erradicação da Varíola
PINTEC –	Pesquisa de Inovação
PITCE	Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior
PNCTIS –	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
PNI –	Programa Nacional de Imunizações
PNS –	Plano Nacional de Saúde
POC –	<i>Point-of-Care</i>
Poditrop –	<i>Point of Care Diagnostics for Tropical Diseases</i>
PPA –	Plano Plurianual
PPSUS –	Programa Pesquisa para o SUS
PPPs –	Parcerias Público-Privadas
Proadi-SUS –	Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS
Probitec –	Programa Binacional de Terapia Celular
Procis –	Programa para Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde
PI –	Propriedade Industrial
PUC –	Pontifícia Universidade Católica
RDC –	Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa
Rebrats –	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
RECTNiNe –	Rede de Estudos das Células-Tronco Neurais e Nichos Neurogênicos
Rede AgR –	Rede de Antígenos Recombinantes para Desenvolvimento de Vacinas e Métodos Diagnóstico
Renami –	Rede de Nanotecnologia Molecular e de Interfaces
Renorbio	Rede Nordeste de Biotecnologia
RNPC –	Rede Nacional de Pesquisa Clínica
RNTC –	Rede Nacional de Terapia Celular
SAS –	Secretaria de Atenção à Saúde
Sctie –	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SES –	Secretaria Estadual de Saúde
SisEmbrío –	Sistema Nacional de Produção de Embriões
SisNano –	Rede de Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologia
SNI –	Sistema Nacional de Inovação
SNT	Sistema Nacional de Transplante
SSIs –	Sistemas Setoriais de Inovação
SVS –	Secretaria de Vigilância em Saúde
SUS –	Sistema Único de Saúde
Tecpar –	Instituto de Tecnologia do Paraná
TR –	<i>Translational Research</i>
U-E –	Universidade e Empresa
UECE –	Universidade Estadual do Ceará
Ufba –	Universidade Federal da Bahia
UFC –	Universidade Federal do Ceará
UC –	Universidade da Califórnia

Udesc –	Universidade do Estado de Santa Catarina
UCB –	Universidade Católica de Brasília
UFMG –	Universidade Federal de Minas Gerais
UFMS –	Universidade Federal do Mato Grosso do Sul
UFPB –	Universidade Federal da Paraíba
UFPE –	Universidade Federal de Pernambuco
UFPR –	Universidade Federal do Paraná
UFRJ –	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UFRN –	Universidade Federal do Rio Grande do Norte
UFRGS –	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UFSC –	Universidade Federal de Santa Catarina
UFV –	Universidade Federal de Viçosa
Ubra –	Universidade Luterana do Brasil
UnB –	Universidade de Brasília
Unesp –	Universidade Estadual Paulista
Unicamp –	Universidade Estadual de Campinas
Unifesp –	Universidade Federal de São Paulo
Unirio –	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
UFPEL –	Universidade Federal de Pelotas
UMC –	Universidade de Mogi das Cruzes
UPE –	Universidade de Pernambuco
USP –	Universidade de São Paulo
USPTO –	<i>United States Patent and Trademark Office</i>
UTI –	Unidade de Terapia Intensiva
UFU –	Universidade Federal de Uberlândia
Tb –	Tuberculose

Sumário

Resumo	1
Abstract	2
Resumen	3
Apresentação	4
Capítulo 1 – Dinâmica da Inovação: reflexões teóricas	28
I. Modelos teóricos sobre o processo inovativo: do surgimento à difusão	34
Capítulo 2 – Panorama da Indução da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde para a P&D em Biotecnologia em Saúde	52
Capítulo 3 – Avanços da Medicina Regenerativa: áreas prioritárias para a P&D e intervenções em saúde	92
I. P&D em Terapia Celular com o Uso de Células-Tronco: novas perspectivas para a medicina regenerativa	95
II. P&D em biomateriais biocompatíveis para engenharia tecidual	124
Capítulo 4 – Perspectivas para a P&D em Biofármacos: contribuições da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde	134
Capítulo 5 – Prioridades e Intervenções da Gestão de CT&I em saúde na P&D de Vacinas	167
Capítulo 6 – Indução da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde para a P&D de Hemoderivados	189
Capítulo 7 – Avanços da P&D Relacionada a Kits Diagnósticos Prioritários para o SUS	211
Considerações Finais	250
Referências Bibliográficas	259

Resumo

O Sistema Único de Saúde (SUS) movimenta a economia desde a pesquisa & desenvolvimento até a produção e compra de tecnologias para promover a oferta de bens e serviços à população. Nesse contexto, a bioeconomia, cujo um dos alicerces é a biotecnologia em saúde, consiste no atual paradigma tecnológico que tem o potencial de desenvolver produtos e processos que atendam às prioridades do SUS, reduzindo a vulnerabilidade tecnológica do país ao mercado internacional. Este estudo objetiva avaliar os projetos de P&D na área de biotecnologia em saúde, financiados pelo Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a Saúde do Ministério da Saúde (Decit/Sctie/MS), por meio das contratações diretas e editais temáticos nacionais, lançados no período de 2004 a 2012. A abordagem metodológica utilizada foi a triangulação de métodos, baseada na observação participante, na análise de conteúdo e na vertente bibliográfica, para se identificar a amostra do estudo. Posteriormente, foi aplicado o modelo avaliativo de políticas de saúde, que realizou de modo combinado três análises interdependentes: a normativa, a estratégica e a de produção científica e tecnológica resultante das atividades de P&D avaliadas. As bases de dados públicas – Sistema Pesquisa Saúde e Plataforma *Lattes* – foram as principais fontes secundárias utilizadas para a coleta de dados. Constatou-se que, de 2004 a 2012, a PNCTIS investiu R\$ 168.981.016,60 em 268 projetos de P&D em biotecnologia em saúde, sendo que 141 desses prosseguiram, principalmente, devido ao cofinanciamento das agências nacionais e estaduais de fomento. Foram apoiados 121 projetos em terapia celular com o uso de células-tronco; 18 em biomateriais para engenharia tecidual; 60 em biofármacos; 17 em vacinas; 5 em hemoderivados; e 47 relacionados a kits diagnósticos. Foram realizados 72 ensaios pré-clínicos e 33 clínicos. Verificou-se que 55 projetos de P&D em biotecnologia direcionavam-se para as doenças negligenciadas. Entre esses, a leishmaniose e a tuberculose lideraram, sendo o alvo de 12 e 9 projetos, respectivamente. A amostra total avaliada resultou na publicação de 1.831 artigos científicos; 316 teses de doutorado; 430 dissertações de mestrado; 74 pedidos de patentes e outras 26 produções tecnológicas, de 2004 a 2014. Foram mobilizadas também 34 redes de pesquisa; 21 parcerias entre universidade ou centro de pesquisa e empresas; e 19 instituições internacionais para a execução dos projetos de P&D financiados. Este estudo conclui que as induções da PNCTIS avaliadas atenderam às prioridades governamentais do país no campo da biotecnologia em saúde. Recomenda-se que os futuros editais temáticos nacionais e contratações diretas concentrem os investimentos para a P&D em biotecnologia em saúde, apoiando um menor quantitativo de projetos para alocar uma maior quantia de recursos para cada. É fundamental também assegurar a continuidade do financiamento para a execução de projetos de médio e longo prazo. O incentivo aos Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia e às parcerias com o setor empresarial, instituições internacionais e redes de pesquisa é estratégico. Buscou-se, assim, contribuir para o aprimoramento da gestão de ciência, tecnologia e inovação em saúde no âmbito do SUS.

Palavras-chave: Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – Pesquisa & Desenvolvimento – Biotecnologia – Sistema Único de Saúde.

Abstract

Brazil's Unified Health System (SUS) moves the Brazilian economy - from R&D to production and purchase of technology - towards the supply of goods and services to its population. In this context, Bioeconomy - being biotechnology healthcare one of its foundations - has been the current technological paradigm with the potential to develop products and processes that would ultimately meet the SUS' priorities, thus reducing the country's technological vulnerability to the international market. This study aims to review the R&D projects in biotechnology healthcare funded by the Department of Science and Technology at the Secretariat of Science, Technology and Strategic Inputs, a division of the Ministry of Health (Decit/Scie/MS), through direct hiring and public notices from 2004-2012. The methodological approach was a triangulation of methods based on participant observation, content analysis and literature, so as to identify the sample of this study. Subsequently, an evaluation model for healthcare policies was applied, by combining three interdependent reviews: normative analysis, strategic analysis and a review on the production of science and technology resulting from the R&D activities assessed in this study. Two public databases - the Healthcare Research System and the *Lattes* Platform - were used as the main secondary sources of data collection, among others. This study found that, from 2004 to 2012, the PNCTIS invested R\$ 168,981,016.60 in 268 R&D biotechnology healthcare projects; 141 of them showed progress, especially due to the co-financing of national and state development agencies. The number of supported projects are as follows: 121 on cell therapy with stem cells; 18 on biomaterials for tissue engineering; 60 on biopharmaceuticals; 17 on vaccines ; 5 on blood-based products; and 47 on diagnostic kits. 72 pre-clinical trials and 33 clinical trials were done. It was found that 55 R&D projects on biotechnology focused on neglected diseases, most of them on leishmaniasis (12) and tuberculosis (9). The total sample assessed resulted in the publication of 1,831 scientific articles, 316 Ph.D. theses, 430 Master's papers, 74 patent applications and 26 other technology goods and processes between 2004 and 2014. The implementation of the funded R&D projects involved 34 research networks, 21 partnerships between universities or research centers and companies, and 19 international institutions. This study concludes that the application of the assessed PNCTIS has met the Brazilian government's priorities in the biotechnology healthcare field. It is recommended that, for further public notices and direct hires, investments in R&D be applied mainly to biotechnology healthcare. It is also recommended that fewer projects be involved, so that each project is granted a greater amount of funds. An ongoing flow of funds for the implementation of the medium and long-term projects is also crucial. The incentive to the National Science and Technology Institutes, as well as partnerships with the private sector, international institutions and research networks is of strategic importance. The SUS, as a result, was created to improve the management of the Brazilian healthcare science, technology and innovation.

Keywords: National Policy on Science, Technology and Innovation - Research & Development - Biotechnology - Unified Healthcare System.

Resumen

El Sistema Único de Salud (SUS) mueve la economía desde la investigación & desarrollo hasta la producción y compra de tecnologías para promover la oferta de bienes y servicios para la población. En este contexto, la bioeconomía, en que una de sus bases es la biotecnología de la salud, consiste en el actual paradigma tecnológico que posee el potencial de desarrollar productos y procesos que atiendan las prioridades del SUS, reduciendo la vulnerabilidad tecnológica del país al mercado internacional. Este estudio tiene como objetivo evaluar los proyectos I&D en el área de biotecnología de la salud, financiados por el Departamento de Ciencia y Tecnología de la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Insumos Estratégicos del Ministerio de Salud (Decit/Sctie/MS), por medio de las contrataciones directas y pliegos de licitaciones temáticas nacionales, lanzados en el periodo del 2004 al 2012. El abordaje metodológico utilizado fue la triangulación de métodos, basada en la observación participante, en el análisis del contenido y en la vertiente bibliográfica, para identificar la muestra de este estudio. Posteriormente, fue aplicado el modelo evaluativo de políticas de la salud, que realizó de modo combinado tres análisis interdependientes: el normativo, el estratégico y el de producción científica y tecnología resultante de las actividades de I&D. Las bases de datos públicas – Sistema Investigación Salud y Plataforma *Lattes* – fueron las principales fuentes secundarias utilizadas para la recolección de datos. Se constató, que del 2004 al 2012, la PNCTIS invirtió R\$ 168.981.016,60 en 268 proyectos de I&D en biotecnología de la salud, de los cuales 141 continuaron, principalmente, debido a la cofinanciación por parte de las agencias nacionales y estatales de fomento. Fueron apoyados 121 proyectos en terapia celular con el uso de células madre; 18 en biomateriales para ingeniería de tejidos; 60 en biofármacos; 17 en vacunas; 5 en hemoderivados; y 47 relacionados a kits de diagnóstico. Fueron realizados 72 ensayos preclínicos y 33 clínicos. Se verificó que 55 proyectos de I&D en biotecnología estaban dirigidos a enfermedades olvidadas. Entre estos, la leishmaniasis y la tuberculosis lideran, siendo el objetivo de 12 y 9 proyectos, respectivamente. La muestra total evaluada tuvo como resultado la publicación de 1.831 artículos científicos; 316 tesis de doctorado; 430 disertaciones de maestría; 74 solicitudes de patente y otras 26 producciones tecnológicas, del 2004 al 2012. Fueron movilizadas también 34 redes de investigación; 21 convenios entre universidades o centro de investigación y empresas; y 19 instituciones internacionales para la ejecución de los proyectos de I&D financiados. Este estudio concluye que las inducciones de la PNCTIS evaluadas cumplieron con las prioridades gubernamentales del país en el área de la biotecnología de la salud. Se recomienda que los futuros pliegos de licitaciones temáticas nacionales y contrataciones directas concentren las inversiones para la I&D en biotecnología de la salud, apoyando una menor cantidad de proyectos para asignar un mayor monto de recursos para cada proyecto. También es fundamental asegurar la continuidad del financiamiento para la ejecución de proyectos a medio y largo plazo. El incentivo a los Institutos Nacionales de Ciencia y Tecnología y los convenios con el sector empresarial, instituciones internacionales y redes de investigación es estratégico. De esta manera, se buscó contribuir con el perfeccionamiento de la gestión de ciencia, tecnología e innovación de la salud en el ámbito del SUS.

Palabras clave: Política Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Salud, Investigación & Desarrollo – Biotecnología – Sistema Único de Salud.

Apresentação

O século XXI é caracterizado pela era do conhecimento, o que faz da ciência, tecnologia e inovação (CT&I) um setor estratégico para o desenvolvimento econômico e social de um país. Observa-se que o futuro de uma nação soberana depende também dos rumos ao avanço científico e tecnológico do país e, conseqüentemente, da interface entre as prioridades das agendas nacionais e globais de pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I)¹. Essa dinâmica demanda uma articulação intersetorial que envolve um conjunto de políticas públicas de distintas agendas, tais como: a sanitária, a biotecnológica, a de CT&I, a de educação, a industrial e a de cooperação internacional (VARGAS et al., 2012; GADELHA; MALDONADO, 2008; ALMEIDA-ANDRADE, 2007). Nesse contexto, insere-se o objeto deste estudo que são os projetos de pesquisa e desenvolvimento (P&D) da área de Biotecnologia em saúde induzidos a partir da implementação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS) no período de 2004 a 2014².

Diante da complexidade das questões que se colocam no ciclo dessa política pública setorial, há a necessidade de um diálogo mais próximo entre saúde coletiva, CT&I e produção industrial, promovendo a intersetorialidade entre a agenda nacional sanitária e a de desenvolvimento tecnológico³. A articulação entre esses setores é fundamental para assegurar o acesso da população a um portfólio de tecnologias, tais como: medicamentos, vacinas, hemoderivados e kits diagnósticos, seguros, de qualidade e eficazes.

No Brasil, o setor de saúde representa 8% do PIB, constituindo um mercado anual de mais de R\$ 120 bilhões. Emprega, com trabalhos qualificados, cerca de 10% da população que

¹ O conceito de agenda adotado neste estudo é o proposto por Kingdon (1995) que corresponde a uma relação de temas ou problemas prioritários que, em um dado momento, mobilizam os atores governamentais e grupos de pressão que estão fora do governo, mas são capazes de influenciar o processo de formulação de políticas públicas. Tal movimento político favorece a elaboração e implementação de políticas públicas, assim como, a alocação de bens e recursos públicos para uma determinada questão ou tema. Neste estudo, o termo agenda nacional sanitária corresponde ao conjunto de políticas, planos, relatórios, programa e projetos prioritários do SUS. O termo agenda nacional de desenvolvimento tecnológico refere-se ao conjunto de políticas, programas e projetos para a área de CT&I e produção industrial, liderados pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) e Ministério do Desenvolvimento Industrial e Comércio (Mdic).

² Entende-se por biotecnologia um conjunto de tecnologias que utilizam sistemas biológicos, organismos vivos ou seus derivados para a produção ou modificação de produtos e processos para usos específicos, bem como para gerar novos serviços de alto impacto em diversos segmentos industriais. Considerando a biotecnologia como um conjunto de tecnologias baseadas na aplicação de sistemas biológicos, pode-se descrever melhor o conceito, segundo. A biotecnologia combina disciplinas tais como genética, biologia molecular, bioquímica, embriologia e biologia celular, física, química, engenharias, tecnologia da informação, robótica, bioética e o biodireito, entre outras (ABDI, CGEE, 2009a). A Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE, 2013) define a biotecnologia como a aplicação da C&T sobre os organismos vivos, bem como partes, produtos e modelos destes, a fim de gerar conhecimentos, produtos e serviços.

³ O ciclo de políticas públicas é formado por quatro fases: formação da agenda governamental, formulação de políticas públicas, implementação e avaliação (RUA, 1998).

possui vínculos empregatícios formais. Envolve um conjunto de instituições que fazem parte do complexo econômico-industrial da saúde (CEIS), que são atuantes desde a P&D de produtos e processos a sua utilização na prestação de serviços de saúde⁴. É uma área que mobiliza cerca de 35% a 40% do esforço total em P&D no Brasil, que conta, predominantemente, com os investimentos governamentais, sendo ainda pouco explorada pelo setor privado, localizado no território nacional. Nesse contexto, a articulação entre os resultados dos trabalhos científicos, da produção tecnológica, da manufatura e das prioridades da política nacional de saúde precisa ser estimulada frente ao potencial e capacidade que o país detém na área de P&D em saúde, como será abordado nos capítulos deste estudo (GUIMARÃES, 2011, 2013; VARGAS et al., 2012).

Isso leva a pensar que a PNCTIS apresenta-se como um instrumento de políticas que pode facilitar a interface entre as ações do Estado, do mercado, da comunidade científica e de outros atores, no âmbito da rede nacional de políticas públicas científico-tecnológica⁵. A articulação dessas instituições, no âmbito da consolidação do Sistema Único de Saúde (SUS), pode reduzir a dependência do Brasil no que se refere ao acesso a resultados das atividades de PD&I em saúde; à absorção das tecnologias já disponíveis no mercado internacional; e à preparação do Estado para lidar com a crescente pressão do mercado por incorporação tecnológica de produtos de alto valor agregado no SUS⁶. Essas são questões fundamentais e que necessitam ser priorizadas pela agenda governamental. Envolve a oferta de insumos

⁴ O complexo econômico-industrial da saúde envolve um conjunto de agentes econômicos (empresas públicas e privadas, centros de pesquisa e rede de sistemas e serviços) que mantém uma relação intersetorial entre si para o desenvolvimento de um conjunto de atividades produtivas, que envolve a P&D, inovação, manufatura, compra e venda de bens e serviços, conhecimentos e tecnologias. O CEIS é conformado por três setores industriais: farmoquímico; biotecnológico; e o de equipamentos e materiais de uso à saúde. Além disso, pelo setor de prestação de serviços: hospitalares, ambulatoriais e serviços de diagnóstico e tratamento (GADELHA, 2008).

⁵ Rede de políticas públicas, também conhecido como *policy network*, consiste em um conjunto de relações relativamente estáveis, que são interdependentes e não hierárquicas, vinculando entre si uma pluralidade de atores do Estado, mercado e sociedade, que compartilham interesses comuns acerca de uma política pública e que compartilham recursos (políticos, econômicos, científicos, tecnológicos entre outros) na busca da implementação desses interesses convergentes. Reconhecem que a cooperação é a melhor maneira de se atingir os objetivos comuns (FARIA, 2003; ALMEIDA-ANDRADE, 2007).

⁶ Fruto da reforma sanitária brasileira, o SUS é responsável por implementar a política nacional de saúde, a qual é um dever do Estado e direito de todos. Tem como alicerce os princípios da universalidade, integralidade e equidade. Entre suas diretrizes, destacam-se a intersetorialidade, a participação social e a descentralização desde a definição de prioridades, financiamento até a avaliação dos programas e projetos de saúde implementados. Seus principais marcos regulatórios são a Constituição Federal, a Lei nº 8.080 de 1990 e a Lei nº 8.142 de 1990. Com a criação do SUS, o Ministério da Saúde se fortalece politicamente e financeiramente, incorporando em sua estrutura, no ano de 1990, o Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social (Inamps), o qual era vinculado ao Ministério da Previdência e da Assistência Social. O Inamps foi a instituição sucessora do Instituto Nacional de Previdência Social (INPS), sendo, até os anos 90, a instituição responsável pela gestão e prestação da assistência médico-previdenciária. Desse modo, a partir da década de 1990, a assistência médica-previdenciária e privada, assim como a saúde coletiva passaram a compor, de modo integrado, o escopo da Política Nacional de Saúde, rompendo-se com a cisão institucional pré-existente (MACHADO, 2005).

estratégicos e de serviços relacionados à rede de saúde, assim como a capacidade econômica do SUS para realizar as compras governamentais na perspectiva de assegurar o acesso de tecnologias em saúde à população (VARGAS et al., 2012; BRASIL, 2009a).

Frente a esse contexto, este estudo adota como premissa os argumentos de Gadelha e Maldonado (2008) e da Confederação Nacional da Indústria (CNI, 2013) de que setor saúde, apresenta uma lógica social e outra econômica. O SUS é assegurado pelo Estado como um direito universal e gratuito aos cidadãos. Além disso, movimentada a economia na produção e compra de tecnologias, na oferta de emprego, bens e serviços na rede de saúde. Nesse contexto, a bioeconomia, cujo um dos alicerces é a Biotecnologia em saúde, consiste no atual paradigma tecnológico que tem o potencial de desenvolver produtos e processos que atendam às prioridades do SUS, reduzindo a vulnerabilidade do país ao mercado internacional.

De acordo com o Relatório prospectivo da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE, 2009) sobre o cenário da bioeconomia para 2030, esse setor deve impactar de modo crescente o marco regulatório, a propriedade industrial (PI), o esforço de PD&I e a organização dos sistemas nacionais de saúde. Pode gerar também novas oportunidades para o país em outros mercados ao combinar o desenvolvimento científico, tecnológico, social e econômico⁷. Grande parte das terapêuticas mais promissoras atualmente utilizam moléculas, proteínas, genes, anticorpos, células-tronco, polímeros e biossensores, por exemplo, para o desenvolvimento de produtos biotecnológicos destinados à prevenção, diagnóstico e terapêutica de doenças negligenciadas (DN), de enfermidades crônico-degenerativas, entre outras intervenções⁸ (CNI, 2013).

⁷ Pode-se entender a bioeconomia como a economia baseada nas ciências biológicas, como também a transição do paradigma de códigos digitais para o de códigos genéticos. A bioeconomia surge como resultado de uma revolução de inovações aplicadas no campo das ciências biológicas. Está diretamente relacionada à invenção, ao desenvolvimento e ao uso de produtos e processos biológicos na saúde humana (CNI, 2013).

⁸ A Organização Mundial da Saúde (OMS) e os Médicos Sem Fronteiras recomendaram, para a comunidade internacional, adotar a seguinte classificação das enfermidades: as doenças globais são as que ocorrem em todo o mundo; as negligenciadas são as mais prevalentes nos países em desenvolvimento; e as mais negligenciadas são as exclusivas dos países em desenvolvimento. Essa classificação representa um avanço do termo, tradicionalmente, conhecido como doenças tropicais, pois ultrapassa o determinismo geográfico de causalidade de doenças. Passa, assim, a incluir as dimensões de desenvolvimento político, econômico e social no processo saúde-doença. A expressão 'doenças negligenciadas' tem sido amplamente utilizada no cenário internacional, como um símbolo que representa a iniquidade no campo científico e tecnológico em saúde. Destaca o desinteresse do mercado, especialmente das multinacionais dos países industrializados, no investimento de P&D em enfermidades que acometem, principalmente, a população do mundo em desenvolvimento (MOREL, 2005a, 2005b, 2006). O *Global Forum for Health Research* (2004) define as doenças negligenciadas como sendo um conjunto de enfermidades associadas à situação de pobreza. Apesar de essas enfermidades serem responsáveis por quase metade da carga de doença nos países em desenvolvimento, os investimentos em P&D mundial, públicos e privados, historicamente não priorizam essa área. Entre as doenças negligenciadas destacam-se: doença de Chagas, dengue, doença do sono, esquistossomose, hanseníase, leishmaniose, malária, tracoma, tuberculose e parasitoses. No Brasil, a dengue, a doença de Chagas, a esquistossomose, a leishmaniose, a hanseníase, a malária e a tuberculose compõem o grupo

É importante ressaltar que as atividades de P&D não são suficientes para o controle das doenças negligenciadas, mas é um componente estratégico e prioritário do sistema de inovação em saúde que necessita considerar as falhas da ciência, as do mercado e as da gestão em saúde (MOREL, 2006; MAHONEY, MOREL, 2006). Nesse contexto, observa-se a expectativa das organizações internacionais de que o movimento dos países em desenvolvimento, como o Brasil, concentre-se nesse nicho de mercado. Isso inclui a inovação de produtos biotecnológicos, como vacinas e kits diagnósticos para a prevenção das doenças negligenciadas. Essa dinâmica desenvolve-se com base em distintos caminhos, atores e interesses nacionais, que perpassam as respectivas políticas públicas as quais envolvem, principalmente, os setores industrial, científico-tecnológico, sanitário e de comércio exterior de cada país em questão (ALMEIDA-ANDRADE, 2007).

A bioeconomia no setor saúde pode ser observada no custo das importações e na demanda de incorporação tecnológica de produtos biológicos no SUS. No Brasil, o financiamento governamental e as empresas públicas destacam-se no setor biotecnológico do CEIS. Priorizam o desenvolvimento, a produção e o fornecimento de um conjunto de produtos biológicos que compõem o portfólio dos programas do SUS, como o Programa Nacional de Imunização (PNI), por exemplo⁹ (CNI, 2013; VAGAS et al., 2012).

O Ministério da Saúde (MS) compra anualmente cerca de R\$ 8 bilhões entre medicamentos, vacinas, hemoderivados, equipamentos e outros produtos de saúde. Os fármacos e medicamentos já respondem por 60% do déficit comercial em saúde. O mercado público brasileiro é responsável pela aquisição de mais de 90% das vacinas e em torno de 25% dos medicamentos (BRASIL, 2009a). Estima-se que, entre 2005 e 2010, as importações de produtos biológicos tenham crescido em média 37% ao ano, sendo que oito entre os dez principais medicamentos com maior valor de importação correspondem aos produzidos por rota biotecnológica¹⁰. Em 2011, do déficit total de US\$ 7,64 de tecnologias sanitárias, cerca de 34% foram decorrentes da importação de medicamentos, 30% de fármacos, 22% de hemoderivados, 7% de vacinas e 7% de soros e reagentes para diagnóstico (VARGAS et al., 2012).

das doenças negligenciadas na agenda sanitária nacional, conforme o Plano Nacional de Saúde (PNS) 2012-2015 (BRASIL, 2011a).

⁹ Neste estudo, adotam-se como sinônimos de empresas, de natureza pública ou privada, os seguintes termos: indústrias, companhias, firmas e setor produtivo.

¹⁰ Entende-se por rota biotecnológica a trajetória ou caminho realizado nas fases de PD&I e de produção dos produtos e processos, que demandaram o uso de organismos vivos, parte ou o todo, assim como os modelos e as ferramentas relacionados a esses, como a bioformática e a biologia computacional, por exemplo (GADELHA, 2008).

Desde a criação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), em 2012, foram recebidas 380 demandas de incorporação de tecnologias sanitárias. Dessas, 240 solicitavam a inclusão na lista de medicamentos do SUS; 60 eram outros produtos; 80 eram procedimentos e protocolos clínicos. Em relação à procedência, 200 solicitações tinham procedência interna, sendo provenientes das instituições vinculadas ao SUS. As outras 180 demandas eram da indústria farmacêutica, de órgãos do Poder Judiciário, de associações de pacientes e sociedades médicas. A maioria das demandas foi relacionada a especialidades de oncologia, reumatologia, infectologia e pneumologia. Do total de solicitações, foram incorporadas 115 tecnologias em saúde no SUS desde 2015. Somente no ano de 2014, foram autorizadas pela Conitec 55 incorporações (BRASIL, 2015).

Esse contexto de alto custo das importações e de pressão por incorporação de tecnologias, que inclui os produtos biológicos, demonstra que a Biotecnologia em saúde é uma prioridade estratégica para a P&D em saúde. É necessário articular a capacidade científico-tecnológica e produtiva nacional para reduzir a vulnerabilidade do SUS (VARGAS et al., 2012).

Nesse cenário, o pesquisador inovador e empreendedor, que articula os membros da comunidade científica em redes de pesquisa e estabelece parcerias com o setor empresarial, apresenta-se como um ator de destaque. Esse movimento faz parte da dinâmica inovativa dos produtos biológicos para saúde, que envolvem como etapas-chaves: a P&D; a inovação; a produção; o registro; a comercialização e o acesso das biotecnologias à população, de acordo com os marcos regulatórios vigentes no sistema nacional de inovação em saúde¹¹. Esses processos decorrem da atuação de uma pluralidade de atores, do envolvimento da relação entre países, mercado, sociedade e organizações internacionais, que se movem na defesa de seus interesses, às vezes sinérgicos, outras divergentes.

No Brasil, entretanto, a implantação do SUS excluiu, durante a década de 1990, a ciência, tecnologia e inovação em saúde (CT&IS) como uma prioridade da agenda sanitária nacional. A reforma sanitária levou à reflexão sobre um conjunto de temas centrais, que Guimarães (2005) denominou de núcleo duro do SUS, para os quais se direcionaram os esforços de produção de conhecimento e de formulação de políticas públicas setoriais. Entre esses temas, afirma o autor, destacaram-se: educação em saúde; municipalização; controle social; economia

¹¹ Sistema Nacional de Inovação (SNI) consiste no arranjo interinstitucional que contribui para o desenvolvimento e a difusão de tecnologias, em um ambiente regulatório e de incentivos propício para a geração de inovação. Envolve um conjunto de atores nesse processo, tais como governo, agências de fomento, centros de pesquisa, agências regulatórias, empresas públicas e privadas entre outros atores nesse processo (MOREL, 2005a, 2005b; GADELHA, 2008).

da saúde; vigilância em saúde; e grupos populacionais específicos (mulher, criança, adolescente, idoso, negro, índio, trabalhador urbano e rural, e outros).

Mesmo assim, o Brasil foi um dos países em desenvolvimento que participaram das iniciativas internacionais promovidas ao longo dos anos 90, as quais incentivavam os sistemas nacionais de saúde a assumirem um papel de liderança no fomento científico e tecnológico em saúde. Apesar disso, o tema CT&IS somente conseguiu tornar-se uma prioridade política na agenda do SUS a partir do ano 2000, devido à criação de uma conjuntura macropolítica favorável; ao desenvolvimento científico e tecnológico do país; à consolidação do SUS; e ao esforço de uma comunidade nacional de política pública interessada pela formulação de uma política setorial específica para a área de CT&IS¹² (ALMEIDA-ANDRADE, 2007).

Esse grupo de interesse articulou-se com a comunidade epistêmica internacional de saúde e outras comunidades nacionais de políticas públicas, conformando a rede nacional de políticas públicas de CT&I¹³. A partir desse movimento, o MS inseriu-se no cenário governamental, como uma liderança na indução da P&D em saúde, especialmente na definição das prioridades e no investimento, utilizando capital semente (*seed money*), mobilizando nesse primeiro momento a comunidade científica, na perspectiva de reaproximar pesquisa, política e ação (ALMEIDA-ANDRADE, 2007).

Durante esse movimento, foi criado, na estrutura do MS, o Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit), em 2000, que atualmente faz parte da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (Sctie). Particularmente, com a aprovação da PNCTIS e da Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde (ANPPS) em 2004, o MS, por meio do Decit, passou a liderar o processo de definição de prioridades do fomento à P&D em saúde, o qual mobiliza representantes da comunidade científica, mercado e sociedade na escolha das linhas de pesquisa a serem financiadas¹⁴ (PAULA et al., 2012; ALMEIDA-ANDRADE, 2007; GUIMARÃES et al., 2006; GOLDBAUM; SERRUYA, 2006).

¹² As comunidades de políticas públicas são grupos formados por pesquisadores, gestores e conselheiros, por exemplo, que possuem alguns interesses comuns com relação a certos problemas ou temas. Desse modo, criam e defendem alternativas e soluções políticas para essas questões, de acordo com suas instituições, ideias, interesses e estratégias, que podem ser iguais ou não. Os integrantes dessa comunidade se conhecem e instituem entre si formas de colaboração para poder obter ganhos ao redor dos interesses que defendem (CARVALHO et al., 2005; FARIA, 2003).

¹³ As comunidades epistêmicas são canais por meio das quais novas ideias circulam da sociedade aos governos, assim como, de um país para outro país. Trata-se de uma rede de profissionais com especialistas reconhecidos e competentes num domínio particular e com uma autoridade legitimada em termos de conhecimento politicamente relevantes associado àquele domínio ou área de conhecimento (HAAS, 1992).

¹⁴ A ANPPS é um dos marcos institucionais da CT&IS, que orienta o fomento científico e tecnológico do SUS. É composta pelas seguintes subagendas, que correspondem a áreas as quais se desdobram em linhas de pesquisas estratégicas para o SUS: saúde dos povos indígenas; saúde mental; violência, acidentes e trauma; saúde da população negra; doenças não transmissíveis; saúde do idoso; saúde da criança e do adolescente; saúde da mulher;

Há três mecanismos de indução direta, que conta com participação de recursos financeiros do MS, que são: fomento nacional, também conhecido como editais temáticos nacionais ou editais universais; o fomento descentralizado, por meio do Programa Pesquisa para o SUS (PPSUS); e as contratações diretas de instituições de referência no país (BRASIL, 2010a).

É importante ressaltar que o PPSUS é um instrumento estratégico de política, que contribui para a descentralização do fomento científico e tecnológico em saúde. Conta com cofinanciamento de instituições estaduais, como as Fundações de Apoio à Pesquisa (FAPs) e de algumas Secretarias Estaduais de Saúde (SES). Inicialmente, ocorre a definição participativa das prioridades locais de pesquisa de modo convergente às preconizadas na Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde (ANPPS), envolvendo, principalmente, gestores e pesquisadores. Em seguida, cada FAP lança, em parceria com o Decit, um edital estadual, cuja concorrência da comunidade científica restringe-se à abrangência local (BRASIL, 2006a).

Há também a indução indireta realizada pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (Proadi-SUS), regulamentado pela Lei nº 12.101, que dispõe sobre as entidades filantrópicas que podem ter isenção fiscal ao investirem até 20% da sua receita em pesquisa, capacitações e qualificação da gestão do SUS. Nessa iniciativa, cabe ao Decit aprovar, avaliar e monitorar as propostas dos projetos de pesquisa apresentados, para cada triênio do Programa, pelas seis instituições que participam desse programa. Nessa iniciativa, o Decit tem o potencial de alinhar as prioridades do SUS ao financiamento e capacidade de pesquisa dos hospitais filantrópicos¹⁵. No entanto, os triênios 2008-2011 e 2012-2015 não passaram por oficinas de prioridade de pesquisa. Há um esforço intra e intersectorial do Decit em promover a pactuação das linhas de pesquisa para o próximo triênio (DECIT, 2011).

saúde dos portadores de necessidades especiais; alimentação e nutrição; bioética e ética na pesquisa; pesquisa clínica; complexo produtivo da saúde; avaliação de tecnologias e economia da saúde; epidemiologia; demografia e saúde; promoção da saúde; saúde bucal; doenças transmissíveis; comunicação e informação em saúde; gestão do trabalho e educação em saúde; sistemas e políticas de saúde; saúde, ambiente, trabalho e biossegurança; assistência farmacêutica (BRASIL, 2008a).

¹⁵ São seis hospitais que fazem parte do Proadi-SUS. Um está localizado no Rio Grande do Sul (RS), o Hospital Moinho de Vento. Os outros em São Paulo (SP) que são o Hospital do Coração; o Hospital Alemão Oswaldo Cruz; o Hospital Israelita Albert Einstein; o Hospital Samaritano; e Hospital Sírio Libanês (DECIT, 2011).

Tabela 1 – Distribuição dos investimentos em Reais e número de projetos, apoiados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, pelos mecanismos de indução nacional, estadual e local, no período de 2004 a 2012.

Mecanismos de Indução	Fomento Nacional	Contratações diretas	Fomento Descentralizado	Proadi-SUS	Total
Investimentos em Reais	559.240.300,50	101.741.772,30	139.270.509,90	136.872.476,67	937.125.059,37
Nº. de projetos	1895	121	1932	60	4008

Fonte: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).

Esses dados acima demonstram que a concentração dos investimentos tem sido alocada por meio do mecanismo de fomento nacional. Por outro lado, ao estimar a média de recursos por projetos, observou-se que a contratação direta pode ter destinado um maior montante financeiro para cada iniciativa apoiada. No entanto, ainda permanece como lacuna de pesquisa a contribuição desses mecanismos de indução para a P&D em biotecnologia em saúde.

Em 2014, a PNCTIS investiu R\$ 55 milhões em 12 editais nacionais. Entre esses, destacam-se as seguintes áreas temáticas com as correspondentes alocações de recursos recebidos: leishmaniose com R\$ 3 milhões; doença de Chagas com R\$ 3 milhões; helmintíases com R\$ 3 milhões; medicina regenerativa com R\$ 5,6 milhões; doenças neurodegenerativas com R\$ 6 milhões; distúrbios neuropsiquiátricos com R\$ 6 milhões; saúde da população negra com R\$ 2 milhões; doenças respiratórias com R\$ 5 milhões; doenças raras com R\$ 5 milhões; e doenças renais com R\$ 5 milhões. Nesse mesmo ano, foi lançada uma chamada pública nacional, em parceria com o *National Institute of Health*, destinando recursos na ordem de R\$ 5,5 milhões para o fomento científico e tecnológico na área de câncer, associado a infecções, alergias, imunologia; e de doenças infecciosas, incluindo o vírus da imunodeficiência humana causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV/Aids) e suas co-morbidades. Há a expectativa de, em 2015, financiar 100 estudos em áreas prioritárias para o SUS (BRASIL, 2015).

Esses argumentos apresentados despertaram inquietações que se traduziram na pergunta-guia desta tese: Qual foi a contribuição da PNCTIS, no período de 2004 a 2014, por meio das ações do Decit/Sctie/MS, para as atividades de P&D de produtos e processos biotecnológicos? Com fundamento nessa questão central, outras indagações perpassaram este estudo, tais como: quais áreas da Biotecnologia em saúde, priorizadas na agenda sanitária nacional e na agenda brasileira de desenvolvimento tecnológico, foram contempladas pelos

investimentos realizados, por meio das iniciativas do Decit? Quais os resultados, em termos de produção científica e tecnológica na área de Biotecnologia em saúde, os projetos de P&D financiados alcançaram? Quais são as áreas da Biotecnologia em saúde que são mais promissoras para a inovação tecnológica de produtos ou processo? Quais dessas seria estratégico orientar o financiamento das futuras iniciativas do Decit/Sctie/MS para promover o aprimoramento da atenção à saúde no SUS?

O debate em questão, no entanto, persiste como lacuna de pesquisa, havendo pouca literatura científica que aborde a temática proposta nesta tese de doutoramento. A consulta inicial na plataforma Periódico Capes, utilizando a palavra-chave 'Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde', identificou duas dissertações e dezesseis artigos. Uma das dissertações consiste na análise do fomento descentralizado, com base nas contribuições do PPSUS (OLIVEIRA, 2008). A outra consiste na análise do processo de formulação da PNCTI, que defendi neste Programa de Pós-Graduação em Política Social, em 2007, cuja continuidade da análise do ciclo de políticas foi realizada durante o doutoramento, cujo recorte da fase de avaliação é apresentado neste trabalho para o setor de Biotecnologia em saúde.

Entre os dezesseis artigos publicados, observa-se a abordagem para a relevância da PNCTIS, as prioridades, o processo de pactuação nas instâncias do SUS, bem como a interface com o complexo industrial da saúde. Apenas um artigo aborda o investimento das induções do Decit, em nível nacional e estadual, na subagenda de pesquisa clínica, apresentando um panorama geral, em infraestrutura, capacitações e investigações, no período de 2004 a 2009. Desse modo, foi identificada como lacuna científica a avaliação sobre a PNCTIS, por meio da gestão do Decit, em projetos de P&D nas subagendas de pesquisa clínica e do complexo produtivo da saúde, a relação desses projetos aprovados com a prioridades governamentais para a área de Biotecnologia em saúde e os resultados, diretos e indiretos, que esses investimentos governamentais contribuíram para a produção científica e tecnológica. Desse modo, esta tese busca gerar conhecimento original e estratégico que possa contribuir para o aprimoramento da gestão de CT&IS.

Diante desses argumentos, o objetivo desta tese consiste em avaliar os projetos de P&D na área de Biotecnologia em saúde, aprovados pelo Decit/Sctie/MS, no período de 2004 a 2012, no que se refere ao atendimento às normativas do SUS, prioridades governamentais e produção científica e tecnológica resultante, a fim de contribuir para o aprimoramento dos mecanismos de indução nacional da PNCTIS.

A tese a ser defendida é a de que as induções da PNCTIS, por meio dos editais temáticos nacionais e contratações diretas, precisam concentrar os investimentos no fomento às prioridades nacionais para a P&D em biotecnologia em saúde. O Brasil já apresenta capacidade instalada e marcos regulatórios formulados para promover o avanço científico e tecnológico do promissor setor biotecnológico, envolvendo a parceria entre governo, empresas, universidades e centros de pesquisa, assim como, estimulando a formação de redes de pesquisa.

Este estudo insere-se no marco teórico-metodológico da pesquisa avaliativa sobre a PNCTIS¹⁶. O conceito de avaliação adotado é o proposto por Champagne et al. (2011, p.44):

Avaliar consiste fundamentalmente em emitir um juízo de valor sobre uma intervenção, implementando um dispositivo capaz de fornecer informações cientificamente válidas e socialmente legítimas sobre essa intervenção ou sobre qualquer um de seus componentes, com o objetivo de proceder de modo a que os diferentes atores envolvidos, cujos campos de julgamento são por vezes diferentes, estejam aptos a se posicionar sobre a intervenção para que possam construir individual ou coletivamente um julgamento que possa se traduzir em ações.

Desse modo, a avaliação de políticas e programas busca emitir julgamentos sobre as características das intervenções, as atividades implementadas e os resultados alcançados, com base nas informações coletadas nos exercícios de monitoramento da gestão¹⁷. A avaliação esclarece o caminho percorrido e sinaliza limitações e fortalezas para orientar futuras decisões que possam aprimorar a gestão pública, ao considerar, no âmbito da rede de políticas públicas, as necessidades, os recursos, processos e/ou resultados alcançados, em uma abordagem relacional entre esses pilares (SILVA, 2005; BROUSSELLE et al., 2011).

A avaliação facilita também a identificação dos problemas na estrutura de incentivos, os quais podem explicar grande parte das dificuldades da autoridade central para obter sucesso na implementação de políticas e programas, mesmo que tenham sido cumpridos todos os demais requisitos necessários (ARRECTHE, 2001). O papel fundamental do avaliador consiste no

¹⁶ A pesquisa avaliativa depende de um procedimento científico que permita analisar as relações causais entre os diferentes componentes da intervenção como normas, prioridades, investimentos e resultados, a partir de uma abordagem descritiva e relacional (BROUSSELLE et al., 2011).

¹⁷ O monitoramento consiste no registro contínuo de variáveis ao longo do tempo, contribuindo, geralmente, para a construção de banco de dados que podem produzir informações para a realização de uma avaliação. A transformação de dados em informação, bem como a sua utilização para a avaliação requer a formulação de uma pergunta específica que orientará as análises. O monitoramento corresponde ao acompanhamento sistemático sobre algumas das características das intervenções, ao passo que a avaliação refere-se ao julgamento dessas características, considerando necessidades, recursos, processos e/ou resultados alcançados, em uma abordagem relacional entre esses pilares (SILVA, 2005).

juízo de valor, assumindo a responsabilidade compartilhada desse olhar com os outros atores interessados na política em avaliação (FIGUEIRÓ; FRIAS; NAVARRO, 2010).

Esta tese é um estudo de caso, de caráter quantitativo e qualitativo, cuja unidade de análise são os projetos de P&D relacionados ao setor de Biotecnologia em saúde, apoiados por meio dos processos de indução em nível nacional, liderados pelo Decit/Scie/MS. Uma das intervenções avaliadas corresponde à estratégia do fomento nacional, que consiste nos editais públicos, lançados em parceria com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e com a Financiadora de Estudos e Projetos (Finep). A outra consiste nas contratações diretas que são as encomendas por P&D diretamente realizadas a centros de pesquisa de referência no país¹⁸. De acordo com essas iniciativas os pesquisadores beneficiados são contemplados com recursos financeiros para desenvolver por dois anos o projeto aprovado, entre as linhas de pesquisa prioritárias, que são definidas nas instâncias consultivas e deliberativas do SUS.

O marco temporal inicial escolhido para este estudo foi o ano de 2004, quando foi aprovada a PNCTIS. Foram incluídos os projetos de P&D em biotecnologia em saúde financiados até o ano de 2012, devido à disponibilidade de dados brutos no banco de dados de monitoramento gerencial do Decit – o Sistema Pesquisa Saúde. Além disso, por serem bianuais os projetos, os resultados, mesmo que parciais, da produção científica e tecnológica resultante dos projetos, aprovados em 2012 e que já estão em fase de conclusão, pôde ser incluída na análise de dados, pois as informações já constam na Plataforma *Lattes*.

A abordagem de triangulação de métodos, proposta por Minayo et al. (2005) – análise de conteúdo, observação participante e vertente bibliográfica – foi escolhida para o procedimento de coleta de dados, que foi realizado em cinco etapas. A primeira etapa consistiu na observação participante em fóruns e eventos técnico-científicos, que contaram com a mobilização de atores da rede nacional de políticas públicas científico-tecnológicas em debates sobre produtos e processos de interesse ao setor biotecnológico. Nessa etapa, a participação em reuniões da Coordenação Geral do Fomento à Pesquisa do Decit e do Departamento do Complexo Industrial e da Inovação em Saúde (Deciis/Scie/MS), no período de 2011 a 2013,

¹⁸ As intervenções consistem em um sistema organizado de ação que inclui os agentes (atores), uma estrutura (conjunto de recursos, regras), processos (mecanismos que promovem as relações entre os recursos e as atividades implementadas) e um objetivo (o direcionamento que dá ao processo de ação orientado para se alcançar as diretrizes e resultados expressos nas políticas, programas e normativas relacionadas). A ação corresponde ao produto de longas cadeias causais que colocam em relação ao conjunto das estruturas, processos e resultados (BROUSSELLE et al., 2011).

possibilitou identificar as necessidades da gestão de CT&IS para a avaliação da PNCTIS e o foco da indução de cada um desses departamentos.

Notou-se que os investimentos do Decis para o desenvolvimento tecnológico concentravam-se na formação de parcerias para desenvolvimento de produtos (PDPs) entre laboratórios públicos e empresas com o foco na transferência tecnológica para a fase de produção. Além disso, a participação desse departamento no financiamento de projetos de pesquisa concentrava-se na aquisição de equipamentos e no apoio ao fortalecimento da infraestrutura de alguns laboratórios e centros de pesquisa do país. Razão pela qual essas iniciativas não foram incluídas como objeto de avaliação deste estudo. De modo complementar, os esforços do Decit direcionaram-se para o investimento em projetos de P&D, fortalecimento da infraestrutura de pesquisa, capacitações, avaliação de tecnologias, comunicação dos resultados de pesquisa para os gestores e monitoramento sistemático do fomento à CT&IS realizado, por meio de seus esforços.

Foram identificadas as seguintes lacunas de conhecimento para os gestores de CT&IS do MS: a relação entre as prioridades de pesquisa induzidas pelas iniciativas do Decit e a resposta da comunidade científica nos projetos de P&D aprovados; o conjunto de prioridades governamentais contempladas pelos investimentos realizados; e os resultados alcançados, fundamentados na contribuição do Decit no financiamento dos projetos de P&D.

Em um seminário sobre produtos para saúde, realizado em 2013, no Senado Federal, foram divulgados os estudos prospectivos que a Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI) e o Centro de Gestão e Estudos Estratégicos (CGEE), em parceria com a comunidade científica, têm desenvolvido para identificar o portfólio tecnológico a ser priorizado na agenda nacional de desenvolvimento para a área de Biotecnologia. Os membros da rede de políticas científico-tecnológicas sinalizaram, como necessidade de avaliação, conhecer a contribuição das universidades do país para a P&D em biotecnologia.

Desse modo, a observação participante colaborou principalmente para a identificação das necessidades da gestão para a pesquisa avaliativa, definição dos objetos de estudo e seleção das fontes de dados secundárias. Essas consistem nos estudos prospectivos, documentos oficiais adotados como referência para a área de Biotecnologia. As plataformas oficiais para o monitoramento da gestão de CT&IS, gerenciadas pelo Decit e CNPq, o Sistema Pesquisa Saúde, a base de dados gerencial interna do Decit e a Plataforma *Lattes* também foram fontes

secundárias utilizadas¹⁹. Desse modo, este estudo apresenta como limitação o uso de dados que os gestores e pesquisadores, beneficiados pelos investimentos do Decit, registraram nas referidas plataformas.

A segunda etapa consistiu na vertente bibliográfica que se fundamentou na literatura científica e nos documentos oficiais das instituições federais envolvidas na gestão de CT&I em saúde. Foram mapeadas as prioridades para a área de Biotecnologia nos marcos normativos do SUS. Nessa fase, foram consultadas as seguintes Portarias do Gabinete do Ministro do Ministério da Saúde (GM/MS): nº. 978 de 2008; nº. 1.284 de 2010; nº. 3.089 de 2013 e nº. 2.531 de 2014, as quais definiram as prioridades de fomento à PD&I e produção no CEIS. Outros instrumentos de política utilizados foram os planos nacionais de saúde (2004-2007, 2008-2011 e 2012-2015); os relatórios finais das Conferências Nacionais de Saúde (12ª CNS em 2004, 13ª CNS em 2008 e 14ª CNS em 2012); a ANPPS; e o documento Pesquisas Estratégicas para o Sistema de Saúde (PESS) de 2011 (BRASIL, 2004a, 2004b, 2008a, 2008b, 2008c, 2009a, 2010b, 2011a, 2011b, 2012a, 2013c, 2014b).

Foram identificadas também as áreas estratégicas para o desenvolvimento nacional no setor da Biotecnologia em saúde, com base em documentos oficiais (estudos prospectivos, relatórios e termos de referência) elaborados pelo CGEE e ABDI, por encomenda do Mdic e MCTI. Os documentos abaixo foram elaborados por meio de uma ampla consulta à comunidade científica nacional envolvida com a área de Biotecnologia. Eles sinalizam as prioridades governamentais para o portfólio tecnológico no setor de Biotecnologia em saúde, indicando as fortalezas e limitações da capacidade nacional de PD&I e de produção industrial.

- Visão de futuro e agenda Iniciativa Nacional Inovação (INI) Biotecnologia: 2008-2025 (ABDI; CGEE, 2009a).
- Panorama da biotecnologia no mundo e no Brasil. Iniciativa Nacional de Inovação (ABDI; CGEE, 2009b).
- Incorporação da rota biotecnológica na indústria brasileira: desafios e oportunidades. Relatório de acompanhamento setorial (ABDI, 2013).
- Vacinas: relatório técnico do Fórum de Competitividade de Biotecnologia (CGEE, 2006a).

¹⁹ Este estudo não necessitou ser submetido ao comitê de ética devido à utilização de fontes secundárias disponíveis em bases de dados públicas. O acesso aos dados complementares da gestão pública de CT&IS foi disponibilizado pelo Decit/Sctie/MS, respaldado pela Lei de Acesso a Informações de 2011. O desenvolvimento da presente tese não recebeu financiamento por agências de fomento ou outros atores.

- Hemoderivados: análise prospectiva a respeito da produção industrial de hemoderivados no Brasil (CGEE, 2006b).
- Materiais avançados no Brasil 2010 a 2022 (CGEE, 2010).

Com base nesses documentos mapeados, foi realizado o procedimento de análise de conteúdo, como recomendado por Bardin (2011), para a definição das categorias de análise no campo da Biotecnologia:

- análise temática, a partir da qual são identificados os temas centrais abordados na mensagem comunicada, adotando como parâmetro a vertente bibliográfica adotada como referência na investigação;
- análise das características associadas ao tema central, por meio da qual é observado o conjunto de significados, princípios, valores, intervenções e interesses relacionados à ideia central, que estão expressos no conteúdo da mensagem;
- análise sequencial, cujo procedimento permite a organização do conteúdo a partir da sequência apresentada, facilitando a identificação dos temas dominantes e mensagens repetidas que aparecem de modo transversal ao longo de cada texto.

Esses procedimentos favoreceram a identificação das áreas prioritárias do setor de Biotecnologia, denominadas como tópicos tecnológicos, que são promissoras e de interesse para a agenda de desenvolvimento tecnológico do país. A análise de conteúdo possibilitou também estabelecer um diálogo entre as prioridades da agenda nacional sanitária; as da agenda nacional de desenvolvimento tecnológico e as contribuições da comunidade científica para o campo da Biotecnologia frente à indução promovida pelo Decit/Sctie/MS com os parceiros.

Com fundamento nesse exercício, foram definidas as seis categorias de análise que correspondem cada uma a um tópico tecnológico ou segmento do setor de Biotecnologia em saúde, a saber: terapia celular com o uso de células-tronco; biomateriais para engenharia de tecidos; biofármacos; vacinas; hemoderivados; e kits diagnósticos²⁰. Essas categorias orientaram a coleta de dados, classificação dos projetos de P&D de produtos e processos

²⁰ As vacinas e hemoderivados também são considerados como áreas do segmento de biofármacos (VARGAS et al., 2012; ABDI; CGEE, 2009a; CGEE, 2006a, 2006b). Devido à relevância dessas biotecnologias para a agenda governamental, optou-se por separá-las como categorias de análise do tópico de biofármacos, a fim de aprofundar a avaliação. O tópico tecnológico denominado de kit diagnóstico apresenta a avaliação das atividades de P&D relacionadas a testes de diagnóstico *in vitro* e de reagentes para kits diagnósticos.

biológicos, registrados no Sistema Pesquisa Saúde, resultando na seleção da amostra deste estudo.

A terceira etapa do procedimento de coleta de dados consistiu na seleção da amostra composta pelos projetos, cujo objeto de P&D concentra-se nessas seis categorias de análise. Foram utilizados os dados qualitativos e quantitativos disponíveis no Sistema Pesquisa Saúde, que apresenta, em 2013, 4.560 projetos, entre as atividades de P&D, de infraestrutura e de fortalecimento institucional/capacitações, registrados que foram apoiados pelo Decit e parceiros, por meio dos processos de indução direta: fomento nacional; contratações diretas; e fomento descentralizado.

O Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) é a única plataforma eletrônica de referência do MS para o monitoramento da gestão de CT&IS realizada pelo SUS. Contém o maior registro disponível com dados sobre o financiamento do MS em projetos de P&D. No entanto, apresenta os dados brutos sobre os projetos apoiados por meio das iniciativas promovidas pelo Decit/Sctie/MS e seus parceiros, como o CNPq e a Finep. Desse modo, os esforços isolados de outras áreas do MS no fomento científico e tecnológico não apresentam registro em uma plataforma oficial do SUS.

Foi observado que há um movimento do Decit em estabelecer uma parceria com o CNPq para integrar o Sistema Pesquisa Saúde com as plataformas informacionais do CNPq. Os dados estão agregados por iniciativa (editais temáticos nacionais, estaduais ou por contratações diretas), apresentando-se por um conjunto de variáveis sobre o projeto, tais como:

- informações sobre as iniciativas de apoio à pesquisa em saúde: nome e ano de lançamento dos editais e contratações diretas; mecanismos de indução (fomento nacional, contratação direta e fomento descentralizado);
- fluxos financeiros: recursos totais investidos e por ator (Decit e parceiros);
- prioridades de pesquisa em saúde, classificadas em subagenda primária e secundária, de acordo com a ANPPS (BRASIL, 2008a);
- categorização em tipos de pesquisa, tais como: pesquisa biomédica; pesquisa clínica; pesquisa em saúde coletiva; desenvolvimento tecnológico e em fase de classificação; e
- outras informações sobre o projeto, tais como: nome do pesquisador principal que coordenou o projeto; instituição responsável pelo financiamento recebido; título do projeto; resumo; palavras-chave; e dados quantitativos e qualitativos da produção científica e dos pedidos de patentes registrados resultantes dos projetos apoiados (BRASIL, 2013b).

A classificação dos projetos no Sistema Pesquisa Saúde em subagendas primárias e secundárias, de acordo com a ANPPS, possibilita identificar a transversalidade dos projetos e as distintas áreas contempladas nos diferentes editais e contratações. Os editais de ‘Doenças negligenciadas’, por exemplo, financiam estudos relacionados à subagenda de epidemiologia, como também outros direcionados à subagenda do complexo produtivo da saúde, como o desenvolvimento de vacinas e kits diagnósticos. O Sistema Pesquisa Saúde forneceu, portanto, informações sobre os projetos beneficiados pelas iniciativas do Decit.

Para a seleção da amostra, de acordo com as seis categorias escolhidas como prioridades governamentais, foi utilizado como estratégia de busca os seguintes filtros no Sistema Pesquisa Saúde: mecanismo de indução; subagenda primária e secundária da ANPPS; e tipo de pesquisa. Cada um desses filtros foi aplicado sequencialmente, a fim de capturar o maior número de projetos registrados. Como filtro para os mecanismos de indução, foi aplicada a classificação em ‘fomento nacional’ e ‘contratação direta’, excluindo os projetos do fomento descentralizado, pois são direcionados a atender às prioridades das agendas estaduais de saúde. Esses projetos mapeados foram inseridos em um outro banco de dados elaborado para este estudo, utilizando o *software Excel* do ano de 2013.

O passo seguinte foi identificar, entre esses, os projetos que apresentavam pelo menos uma das seguintes classificações: subagenda de ‘pesquisa clínica’ ou subagenda do ‘complexo produtivo da saúde’ ou como de ‘desenvolvimento tecnológico’ na classificação por tipo de pesquisa. A subagenda de ‘pesquisa clínica’ foi escolhida, pois contempla em suas linhas de pesquisa as etapas de pesquisa básica, pré-clínica e clínica relacionadas ao desenvolvimento e aplicação de várias tecnologias, como terapia celular com o uso de células-tronco, biofármacos e diagnóstico molecular. A subagenda do ‘complexo produtivo’ também foi selecionada, pois inclui entre suas linhas de pesquisa, as fases de PD&I de vacinas; hemoderivados; produtos diagnósticos; equipamentos e dispositivos para saúde (BRASIL, 2008a). Quanto ao tipo de pesquisa, o filtro de ‘desenvolvimento tecnológico’ foi o escolhido, pois inclui as atividades, cujos investimentos estão relacionados com o desenvolvimento ou implementação de novos produtos e processos ou com o aprimoramento dos já existentes (BRASIL, 2013a).

Desse modo, esse refinamento da estratégia de busca possibilitou rastrear os projetos de P&D, apoiados por meio do fomento nacional ou contratação direta, classificados como ‘pesquisa clínica’, e/ou do ‘complexo produtivo da saúde’, nas subagendas primárias e/ou secundárias, e/ou de ‘desenvolvimento tecnológico’, de acordo com o tipo de pesquisa. Posteriormente, foram identificados e removidos os casos de repetições dos projetos,

decorrentes da aplicação sequencial desses filtros. Desse modo, cada projeto foi registrado apenas uma vez. Nessa etapa, a base de dados do *Excel* apresentava 328 projetos de P&D em saúde. Era preciso ainda distribuí-los por setores do CEIS: Biotecnologia; Farmoquímicos; e Equipamentos, Dispositivos e Materiais para a saúde.

A quarta fase de refinamento da amostra consistiu nessa classificação dos setores do CEIS, a partir da análise de conteúdo dos resumos desses projetos inicialmente rastreados. Na análise de conteúdo, foram extraídos dos 328 resumos da amostra inicial, as seguintes variáveis: objeto central da atividade de P&D; a fase de desenvolvimento da pesquisa (básica, pré-clínica e clínica); e a doença-alvo; ou a intervenção (preventiva, diagnóstica ou terapêutica); ou o foco da tecnologia em desenvolvimento.

Vale ressaltar, que os projetos em que não havia a descrição da fase de pesquisa foram registrados no banco de dados do *Excel* como ‘não especificado’. Alguns resumos sinalizavam na metodologia a realização de atividades ‘*in vitro* e *in vivo*’, não indicando detalhadamente a fase da pesquisa, nesses casos, foi registrado na base de dados como fase de estudo ‘*in vitro* e *in vivo*’, compreendendo que a P&D apoiada insere-se no escopo da pesquisa básica e ensaios pré-clínicos e/ou clínicos.

Essa etapa possibilitou identificar e excluir da amostra os projetos de infraestrutura e de desenvolvimento institucional, como capacitações e fortalecimento dos comitês de ética, focalizando a avaliação nos projetos de P&D. Permitiu também classificar os projetos com base no setor do CEIS, a fim de se identificar os projetos de P&D com rota biotecnológica. Como resultado, a amostra final, considerada como o universo deste estudo, foi composta por 268 projetos, cujo objeto central da atividade de P&D são produtos e processos biológicos²¹. Esses foram distribuídos na base de dados criada entre as seis categorias de análise, referentes aos segmentos de Biotecnologia em saúde, segundo as definições propostas pelos estudos prospectivos listados acima. Após esse esforço, os recursos financeiros alocados por iniciativa e para esses projetos foram também conferidos diretamente na base de dados gerencial interna do Decit.

A quinta parte da coleta de dados baseou-se nas informações disponíveis na Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Ela é o instrumento de referência do sistema nacional de ciência, tecnologia e inovação, amplamente utilizado nacionalmente. Apresenta o registro das informações referente à produtividade da comunidade científica e da inserção dos

²¹ A PNCTIS também financiou projetos de P&D de larvicidas e de nutrientes que utilizaram a rota biotecnológica. Esses projetos da área de Biotecnologia não fizeram parte do universo deste estudo.

pesquisadores em redes de investigação e experiência de cooperação com empresas e outros atores. Vale ressaltar que um dos critérios adotados na seleção dos projetos apoiados pelas iniciativas do Decit é o registro do currículo do investigador principal, que é o coordenador proponente da atividade de P&D na Plataforma *Lattes*.

Esse banco de dados público foi utilizado para identificar os resultados, diretos e/ou indiretos, que os projetos de P&D financiados pelo Decit contribuíram para gerar mais produção científica e produtos/processos tecnológicos. Uma limitação dessa etapa da coleta de dados consiste na supressão da produção científica e tecnológica que não apresenta relação com o objeto da atividade de P&D financiada pelas iniciativas promovidas pelo Decit de 2004 a 2012. Além disso, foram excluídas do procedimento de coleta os trabalhos científicos e produções tecnológicas dos pesquisadores beneficiados pelas iniciativas avaliadas neste estudo, que antecederam ao ano em que receberam o financiamento do Decit e parceiros.

O objeto da P&D identificado, na fase anterior da coleta, durante a análise de conteúdo dos resumos e o ano da iniciativa do Decit, que aprovou o financiamento, foram as referências adotadas para a coleta dos dados na Plataforma *Lattes*. Para um projeto sobre vacina antimalárica aprovado em um edital de doenças negligenciadas em 2008, por exemplo, a coleta da produção científica e tecnológica na Plataforma *Lattes* buscou mapear as informações referentes a essa temática, produzidas pelo investigador principal, no período de 2008 a 2014. Para um projeto aprovado em 2012 sobre células-tronco para tratamento de doença cardíaca, por exemplo, a coleta de dados rastreou a produção entre o período de 2012 a 2014.

Desse modo, com base no nome de cada coordenador dos 268 projetos de P&D em biotecnologia da amostra selecionada, foram mapeados nos respectivos Currículos *Lattes* as seguintes variáveis:

- artigos científicos publicados;
- orientações concluídas de dissertações de mestrado e teses de doutorado;
- produtos tecnológicos;
- pedidos de patentes registrados;
- notícias sobre registro de produtos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e Comissão de Incorporação Tecnológica no SUS (Conitec);
- continuidade do projeto e atores participantes no cofinanciamento; e
- parcerias estratégicas na área de Biotecnologia, tais como: redes de pesquisa; experiência de cooperação com empresas e instituições internacionais.

Essa estratégia de coleta de dados mapeou os resultados da contribuição da PNCTIS, por meio das ações do Decit, para o avanço científico e tecnológico sobre células-tronco, biomateriais, hemoderivados, vacinas, biofármacos e kits diagnósticos. Sinalizou também parcerias estratégicas já em andamento e a participação de outros atores no cofinanciamento, principalmente, para assegurar o prosseguimento da atividade de P&D. Outra limitação deste estudo consiste no fato de os currículos não indicarem os valores dos recursos financeiros adicionais mobilizados pelo pesquisador principal. Desse modo, apenas as instituições que colaboraram de modo complementar no investimento dos projetos que fizeram parte da amostra avaliada foram identificadas.

Essa etapa de coleta de dados contou com a colaboração de quatro estudantes do curso de graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Brasília (UnB), que estão sob minha orientação. Esse exercício contribuiu para uma vivência de iniciação científica desses alunos, favorecendo a formação acadêmica e o desenvolvimento de seus respectivos trabalhos de conclusão de curso.

Após essa fase de coleta, foi aplicado o modelo avaliativo de políticas de saúde, proposto por Brousselle et al. (2011), para análise dos dados coletados, pelos procedimentos acima descritos. Esse modelo recomenda a realização de modo combinado de três análises interdependentes: a normativa, a estratégica, e de produção²².

A análise normativa baseia-se na identificação das normas e comparação dos componentes da intervenção no que se refere ao atendimento aos princípios, regras, valores, prioridades ou critérios das normativas (BROUSSELLE et al., 2011). Esse esforço permitiu analisar a vinculação entre as necessidades do SUS para produtos e processos biológicos expressos no arcabouço normativo e o direcionamento do financiamento ao fomento científico e tecnológico em saúde, por meio dos projetos de P&D aprovados nas induções realizadas pelo Decit.

A análise estratégica aborda a pertinência da intervenção, por meio da observação da correlação e adequação estratégica entre as prioridades governamentais definidas entre os distintos setores e as parcerias estratégicas estabelecidas para solucionar um conjunto de problemas ou questões (BROUSSELLE et al., 2011). Esse exercício possibilitou analisar as contribuições dos projetos de P&D, apoiados pelo Decit, para o avanço de áreas estratégicas no

²² Esse modelo foi o escolhido por ter sido proposto por um grupo de referência no campo da avaliação em saúde, que reúne pesquisadores do Brasil e de outros países, a saber: Anai Tanon, André-Pierre Contandriopoulos, Astrid Brousselle, Carl-Ardy Doubois, François Champagne, Henriette Bilodeau, Jean Lachaine, Jean-Louis Denis, Lambert Farand e Zulmira Hartz.

campo da Biotecnologia em saúde para a agenda nacional de desenvolvimento tecnológico. Além disso, permitiu analisar a relação entre essas áreas e as parcerias já em andamento, abordando especialmente, as público-privadas (universidade-empresa), redes de pesquisa e cooperação internacional com centros de pesquisa de interesse para o setor de Biotecnologia. Essa compreensão pode orientar a continuidade ou reorientação de futuras induções à P&D para redes e parcerias já em andamento.

Finalmente, a análise da produção aborda a relação entre os recursos investidos, ou seja os meios, e os resultados, diretos ou indiretos, alcançados com a implementação das intervenções. Baseia-se na análise entre as necessidades priorizadas, a quantidade e continuidade dos recursos investidos e os produtos gerados (BROUSSELLE et al., 2011). A gestão da produção científica e tecnológica constitui-se em desafio gerencial para o sistema de CT&I, pois se organiza por projetos que requerem uma estrutura administrativa matricial interinstitucional, que conflita com o tradicional modelo vertical e intra-institucional de gestão da produção de bens e serviços (PEREIRA; SAEZ, 1995).

A avaliação da produção científica é um fator primordial para o reconhecimento dos investigadores junto da comunidade científica, nacional e internacional, e das agências financiadoras, faz-se por meio da aplicação de diversos indicadores bibliométricos. Esses são ferramentas de avaliação utilizados para mensurar a produção científica. Entre os indicadores, os de atividade científica permitem contabilizar a produção científica desenvolvida e a distribuição dos trabalhos publicados, sinalizando a produtividade dos autores (LOPES et al., 2012).

Nessa perspectiva, o número de artigos publicados, teses de doutorado e dissertações de mestrado concluídas, no período de 2004 a 2014, foi adotado neste estudo como indicador da produção científica. Buscou-se assim apresentar um panorama do resultado do financiamento realizado na implementação da PNCTIS, nos projetos de P&D em biotecnologia em saúde apoiados, pelo Decit e parceiros, nas iniciativas avaliadas.

Com relação à avaliação da produção tecnológica, o indicador geralmente utilizado para aferir a contribuição das atividades de P&D para a inovação relaciona-se aos pedidos e concessões de patentes. Essas possibilitam identificar o direcionamento dos atores para assegurar o monopólio temporário de nichos de mercado em uma determinada plataforma tecnológica (FERREIRA; GUIMARÃES; CONTADOR, 2009).

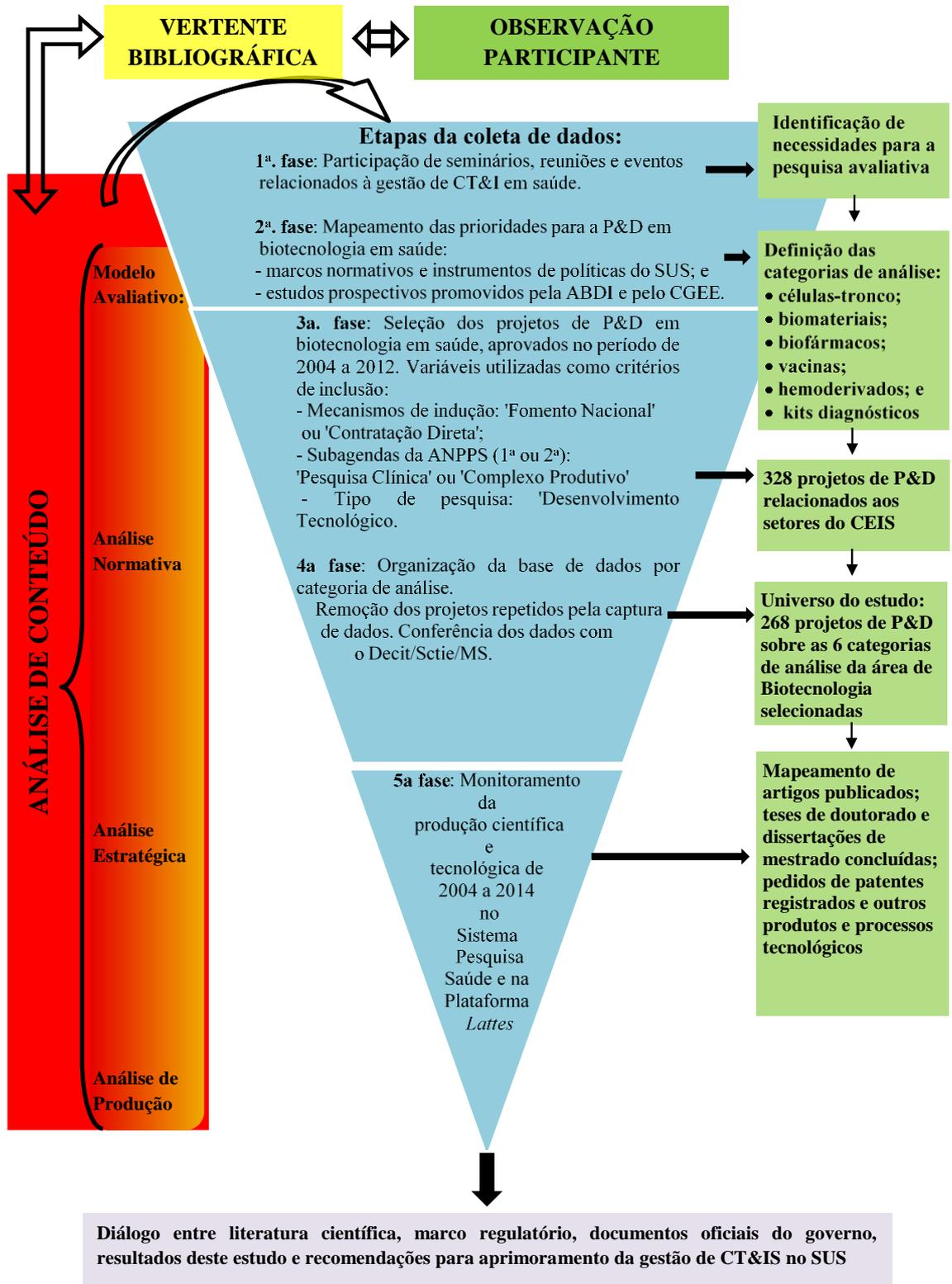
O registro de uma patente de produto ou processo, pode gerar um valor econômico e estratégico ao conhecimento protegido, que surgem no momento em que uma informação

tecnológica transforma-se em um novo conhecimento protegido. Torna-se um ativo patrimonial intangível capaz de ser aplicado como instrumento competitivo e de trazer benefícios econômicos para o proprietário desse produto e/ou processo protegidos, que apresentam atividade inventiva, novidade e aplicação industrial. A patente pode estender seus efeitos sobre o grau de rivalidade no complexo industrial e sobre o nível da barreira de entrada de novos concorrentes no mercado, proporcionando àquelas empresas que obtiveram alguma inovação, a partir do resultado da P&D patentado, uma vantagem competitiva gerada pelo período de vigência da patente, normalmente de 20 anos (FERREIRA; GUIMARÃES; CONTADOR, 2009).

Na prática, os proprietários do conhecimento protegido passam a usufruir do seu direito de privilégio para inovação a partir do momento em realizam o depósito da patente, mesmo sem ter passado ainda pela análise técnica do órgão responsável, no caso o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) no Brasil. Entre o processamento de registros dos depósitos até a concessão das patentes analisadas, o INPI pode demorar, aproximadamente, de 4 a 10 anos nesse trâmite (THIMOTEO, 2013; GOUVEIA, 2007).

Frente ao exposto, a avaliação de produção tecnológica realizada neste estudo mensurou os produtos e processos tecnológicos e os pedidos de patentes registrados, no período de 2004 a 2014, de acordo com as informações que os pesquisadores principais divulgaram na Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Dessa maneira, foram mapeadas as biotecnologias desenvolvidas que apresentavam relação com o objeto principal da atividade de P&D financiada pelo Decit e parceiros. A figura a seguir apresenta o fluxo das etapas metodológicas realizadas neste estudo.

Figura 1 – Síntese da triangulação de métodos para avaliação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde: observação participante, vertente bibliográfica e análise de conteúdo.



Fonte: Elaboração própria.

Para melhor desenvolver os argumentos, este estudo está estruturado em sete capítulos. Em cada um é abordado um diálogo entre as reflexões teóricas, os resultados da avaliação da PNCTIS no campo da Biotecnologia em saúde e as recomendações para o aprimoramento das futuras iniciativas de indução à P&D nesse campo. O primeiro capítulo aborda o debate sobre o processo inovativo e os principais marcos institucionais para a PD&I em biotecnologia em saúde no Brasil. O segundo apresenta um panorama das principais iniciativas governamentais e as contribuições gerais da PNCTIS para a P&D na área de Biotecnologia em saúde, por meio das contratações diretas e editais temáticos nacionais lançados no período de 2004 a 2012 pelo Decit e parceiros. As outras sessões abordam cada uma das categorias de análise.

O terceiro capítulo avalia a P&D em medicina regenerativa, contemplando a terapia celular com o uso de células-tronco e os biomateriais para engenharia tecidual. O quarto capítulo aborda a P&D em biofármacos e suas quatro linhas de pesquisa financiadas que foram biofármacos e biomarcadores baseados na genômica; nano e microssistemas de liberação controlada de biofármacos; bioprospecção; e *software* e banco de dados com o uso de bioinformática e biologia computacional. O quinto capítulo apresenta a P&D em vacinas e o sexto a P&D em hemoderivados. Por fim, o sétimo capítulo avalia as contribuições da PNCTIS no desenvolvimento de reagentes para kits diagnósticos e testes de diagnóstico *in vitro*.

Pretendeu-se, assim, com base na teia matricial entre as análises contempladas nesta pesquisa avaliativa, contribuir para a compreensão sobre o potencial da comunidade científica nacional para a dinâmica da inovação no Brasil da complexa e promissora área de Biotecnologia em saúde. Ao longo desta tese de doutoramento, foram sinalizados os avanços e as limitações das induções do MS, por meio dos editais temáticos nacionais e contratações diretas, para a P&D nesse campo, no marco da implementação da PNCTIS.

Diante da complexidade da temática abordada na avaliação a ser apresentada, o desenvolvimento deste estudo foi possível graças à formação acadêmica nesse campo durante o mestrado e a experiência profissional na gestão de CT&IS de 2005 a 2010. O trabalho como assessora técnica do Decit e posteriormente como profissional da Organização Panamericana da Saúde/Organização Mundial de Saúde para a área de PD&I em saúde permitiram desenvolver uma compreensão mais ampliada da relevante agenda do país nesse campo, em nível local, nacional e internacional

Em 2010, ao realizar a transição da carreira profissional na gestão para o universo acadêmico, segui em colaboração com os departamentos da Sctie/MS, no papel de supervisora de estágio curricular dos estudantes de graduação em Saúde Coletiva da UnB. Desse modo, este

trabalho expressa as observações empíricas despertadas ao longo de dez anos e as evidências encontradas, na perspectiva de contribuir para o avanço científico e tecnológico em saúde no país.

Capítulo 1 – Dinâmica da Inovação: reflexões teóricas

A revolução industrial, ocorrida no século XVIII, teve um importante papel de trazer a tecnologia para a rotina do processo de produção e de acúmulo de capital. Isso refletiu em transformações institucionais na organização produtiva que era, anteriormente, de base artesanal, tornando-se, então, industrial. Desde então, o progresso tecnológico nas distintas áreas do conhecimento tem marcado as diferentes revoluções industriais (SZMRECSÁNYI, 2001).

O debate teórico a ser apresentado neste capítulo pode contribuir para a compreensão da dinâmica inovativa do setor biotecnológico, cujo avanço tem contribuído para que a bioeconomia seja a principal responsável pela 3ª Revolução Industrial, conforme afirmação da Confederação Nacional da Indústria (CNI). O paradigma da economia, anteriormente, estava centrado na linguagem do código digital, a partir das contribuições da tecnologia da informação. Esse código tem se modificado para a linguagem do código genético, contido no ácido desoxirribonucleico (DNA) humano, dos animais e dos vegetais, que passa a orientar a trajetória tecnológica direcionada ao desenvolvimento de produtos e processos biológicos (CNI, 2013).

Nesse contexto, segundo a ABDI e CGEE (2009a), os biopolímeros para engenharia tecidual, as terapias celulares por meio de células-tronco; o uso de bio e nanossensores para diagnóstico de enfermidades; a aplicação da genômica e proteômica para a produção de biofármacos têm se tornado uma realidade, que o CEIS e o SUS precisam lidar²³.

De acordo com as contribuições iniciais da economia ortodoxa, outras correntes teóricas também ganharam espaço, como é o caso das chamadas teorias schumpeterianas e neoschumpeterianas, também conhecidas como evolucionárias, que colocaram a questão da mudança tecnológica, por meio da inovação, no centro de sua análise econômica (VIOTTI; MACEDO, 2003). Os argumentos de Schumpeter (1982, 1984) sobre a teoria do desenvolvimento econômico são o alicerce da perspectiva evolucionária. A concorrência schumpeteriana considera que a dinâmica de mercado está em contínuo desequilíbrio, no qual há ganhadores e perdedores. As inovações têm o potencial de criar monopólios temporários para as empresas, quando a diferenciação do produto ou processo inovador alcança um mercado específico.

²³ Entende-se por genômica a área dedicada à análise de sequências de nucleotídeos e a proteômica o campo em que são realizados estudos sobre a estrutura e as funções das proteínas (ABDI; CGEE, 2009).

Para os evolucionários, a concorrência benéfica defendida pelos economistas ortodoxos, baseada nas curvas de oferta e demanda, é comumente substituída por uma concorrência predatória decorrente das inovações, como, por exemplo, um processo de seleção natural darwiniano (NELSON; WINTER, 2005). As teorias evolucionárias defendem a importância da internalização das atividades científicas e inventivas nas empresas, que são consideradas como o principal *locus* para a inovação tecnológica. Enfatizam o papel do empreendedor no processo inovativo, assinalando a relevância da gestão das inovações em âmbito institucional, em vez da mensuração do talento individual de pesquisadores e demais inventores. Nesse contexto, o Estado tem um papel central, como facilitador e coordenador de políticas públicas, para a estruturação e consolidação do sistema nacional de inovação, a fim de promover um ambiente apropriado para a PD&I, com a formação de parcerias estratégicas, na perspectiva de impulsionar o progresso econômico do país (VIOTTI; MACEDO, 2003; GADELHA; MALDONADO, 2008).

No entanto, o desenvolvimento de uma nação não se restringe ao setor econômico. Um país desenvolve-se caso haja uma associação entre crescimento econômico, democracia e bem-estar social (SEN, 2010). Vale ressaltar que o modelo contemporâneo de proteção social caracteriza-se, de acordo com Abrahamson (2004), como pluralismo de bem-estar social ou *welfare-state mix*, consistindo em uma ação compartilhada, principalmente, entre Estado, mercado e sociedade na provisão dos bens e serviços para atender às necessidades humanas básicas. Nesse modelo de bem-estar, o mercado detém o capital, consistindo no principal *locus* de desenvolvimento tecnológico; o Estado – o poder, particularmente na definição de prioridades, incentivos e marcos regulatórios; e a sociedade apresenta uma força de pressão a ser contemplada nas políticas públicas.

Esse debate, entretanto, ainda é pouco explorado pelos trabalhos acadêmicos das distintas áreas do conhecimento, segundo Freeman e Soete (2008). De acordo com esses autores, os economistas têm reconhecido, gradativamente, a importância central das inovações tecnológicas no progresso econômico. Isso pode estar refletido na produção científica, pois desde a década de 1980 têm aumentado os estudos sobre inovação e sua difusão. O descaso anterior às temáticas da invenção e inovação pode estar relacionado à histórica hegemonia do paradigma da economia neoclássica. Uma grande parte da teoria econômica está voltada para análises de curto prazo das flutuações na oferta e na demanda de bens e serviços. Ainda que sejam muito úteis para vários propósitos, esse modelo de dinâmica de mercado, proposto pela teoria econômica convencional, normalmente, exclui as mudanças tecnológicas e sociais de

seus arcabouços teórico-metodológicos. Isso refletiu na produção científica, cujos temas PD&I permaneceram à margem das análises econômicas.

Essas são abordagens que fundamentam a argumentação deste capítulo que apresenta os conceitos sobre PD&I, os principais modelos explicativos sobre o processo inovativo e as principais iniciativas brasileiras para estimular a PD&I no Brasil. Entre essas, é abordado o panorama dos resultados das 268 atividades de P&D em biotecnologia, apoiadas pelo Decit/Scite/MS e parceiros, pelos mecanismos do fomento nacional e contratação direta.

Esse debate insere-se no cerne da economia da inovação, que considera as inovações tecnológicas como elemento estratégico para o progresso econômico e social do país ao atuar como uma peça-chave na luta concorrencial entre as empresas. Consequentemente, tem influência também no desenvolvimento dos países e nas relações entre eles, como por exemplo, na busca por assegurar nichos tecnológicos no mercado internacional de um dado segmento industrial, como o biotecnológico, por exemplo (FREEMAN; SOETE, 2008; VARGAS et al., 2012).

Mas para avançar nas reflexões teóricas sobre o processo de inovação, abordando a importância sobre a P&D nessa dinâmica, é preciso inicialmente distinguir inovação de invenção. Schumpeter propôs uma distinção conceitual entre esses termos que foi amplamente aceita e incorporada pela teoria econômica (VIOTTI; MACEDO, 2003). Para os schumpeterianos, uma invenção é uma ideia, um esboço ou um modelo para um novo ou melhorado artefato, produto, processo ou sistema. As invenções podem ser com frequência patenteadas, mas não resultam necessariamente em inovações tecnológicas. Na verdade, apenas uma parcela consegue gerar inovação, ao se materializar, baseada na produção industrial, e ter uma aplicação econômica. As invenções podem surgir no decorrer do processo inovativo e outras podem vir a ocorrer durante o processo de difusão e absorção das tecnologias disponíveis no mercado. A cadeia de eventos que parte da invenção é frequentemente longa, arriscada e demanda grande investimento de recursos tecnológicos, financeiros, humanos e de infraestrutura (FREEMAN; SOETE, 2008).

Desse modo, as invenções somente adquirem sua importância econômica quando são introduzidas e amplamente difundidas na estrutura de mercado, ou seja, quando se tornam uma inovação (ROSENBERG, 2006). A fase de inovação é alcançada quando uma tecnologia inovadora é submetida a sua primeira transação comercial, isto é, quando apresenta um uso econômico, iniciando-se assim a fase de comercialização. As inovações são, então, sistêmicas por natureza, não se tratando de eventos isolados, pois há uma cadeia de eventos que antecede

essa etapa, onde se insere, por exemplo, a fase de P&D (FREEMAN; SOETE, 2008). No caso da inovação em saúde, a OMS (2006) destaca três fases no processo inovativo, denominando-o de '3D', que integra a etapa de descobrimento, a de desenvolvimento e a de distribuição; ou seja, inovação em saúde é acesso.

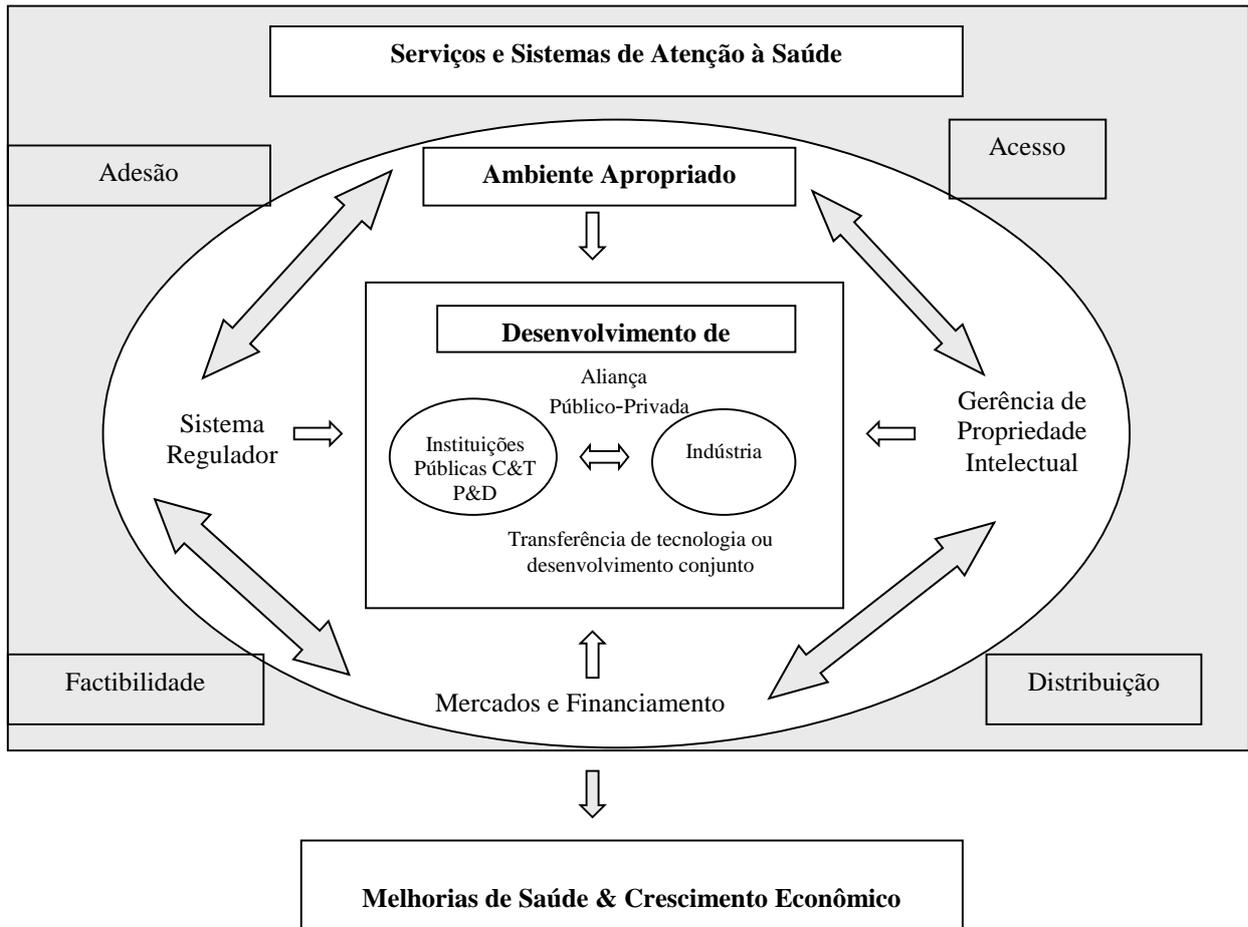
Devido a esse elo de interdependência do processo inovativo, os economistas evolucionários afirmam que a inovação é um fenômeno *ex post* que resulta de um ciclo de desenvolvimento tecnológico e que pode gerar uma tecnologia inovadora a qual se torne dominante em um dado setor, denominada por Utterback (1996) como projeto dominante. Cada uma das revoluções tecnológicas ocorridas, acrescentam Freeman e Soete (2008), resultaram em um conjunto de inovações que envolveram diferentes setores da economia. Algumas ocasionaram grandes mudanças e descontinuidades do mercado, denominadas de inovações radicais ou paradigmáticas, pois provocaram grandes saltos tecnológicos patenteáveis e expressivos no setor empresarial. Outras, no entanto, promoveram uma variedade de pequenas melhorias, chamadas de inovações incrementais.

De acordo com Utterback (1996), há um vínculo entre as inovações radicais e o estabelecimento de empresas líderes em um setor específico, o qual provoca o declínio da entrada de novos participantes em um primeiro momento. Em fase posterior, pode ocorrer um aumento da entrada de empresas imitadoras, mudando, assim, o posicionamento das empresas em um determinado mercado. Rosenberg (2006) enfatiza que as inovações incrementais também apresentam um importante papel, resultando do aperfeiçoamento tecnológico do produto ou processo fruto da inovação radical, como também das várias modificações na tecnologia, com base na imitação e na experimentação. Nelson e Winter (2005) afirmam que as pequenas melhorias são mais prováveis que as grandes. A tecnologia tem um caráter cumulativo e a rotina tem um papel fundamental para a melhoria das habilidades e processos envolvidos.

Penrose (2006) e Morel (2005a, 2005b) destacam que é desafiador conhecer os benefícios do processo inovativo, devido à pluralidade de atores envolvidos e às imperfeições decorrentes das falhas de mercado, da ciência e da gestão. Entre essas falhas, destacam, por exemplo, os custos de transação e comercialização das tecnologias, como as patentes; o padrão de concorrência das empresas; o monopólio temporário dos detentores das patentes; a diferenciação competitiva de produtos; a desarticulação entre pesquisa, desenvolvimento tecnológico, produção, gestão e ação governamental; as incipientes parcerias público-privadas, envolvendo centros de pesquisa, universidades e empresas nacionais ou internacionais. Para lidar com esses desafios, é fundamental a coordenação intersetorial de políticas públicas no

âmbito do Sistema Nacional de Inovação (SNI), na perspectiva de gerar um ambiente propício à PD&I do Brasil, considerando as especificidades de cada setor, como o da saúde, por exemplo²⁴. A figura a seguir, segundo Morel (2005b), apresenta as dimensões que envolvem a estruturação do SNI em saúde, tema que é abordado nas seções seguintes deste capítulo.

Figura 2 – Características do sistema nacional de inovação em saúde.



Fonte: adaptado de Morel (2005b).

²⁴ Há uma rede de interdependência entre os diferentes setores e níveis da federação. Para garantir a coordenação entre as distintas políticas públicas, o governo necessita promover o equilíbrio entre as formas de cooperação e competição existentes, considerando os conflitos intrínsecos ao federalismo e as divergências de interesses entre Estado, mercado e sociedade. No Brasil, é fundamental realizar uma coordenação intergovernamental que promova formas de integração, compartilhamento e decisão conjunta, envolvendo a pluralidade de atores dos municípios, estados e União, os quais representam os diferentes setores que mobilizam a atenção política, técnica e financeira da agenda governamental. O governo federal apresenta um estratégico papel de coordenador e/ou indutor de políticas públicas. A esse exercício tem se denominado de coordenação de políticas públicas (ABRUCIO, 2005).

Sobre esse debate, Malerba e Mani (2009) acrescentam que a inovação varia entre os diferentes setores da economia, pois cada um apresenta especificidades. As empresas de um setor realizam um conjunto de atividades semelhantes, compartilham áreas de conhecimentos e vínculos na cadeia produtiva para um grupo de tecnologias destinadas a uma demanda específica. Mesmo assim, as empresas que compõem um setor do CEI, como o de Biotecnologia em saúde, podem apresentar diferenças no processo de aprendizagem e de capacidades de PD&I e produtiva; e, conseqüentemente, no portfólio de produtos. Para compreender o movimento de um setor, a teoria da economia da inovação tem também desenvolvido análises sobre os sistemas setoriais de inovação (SSIs), que abordam a natureza, a estrutura, a organização e a dinâmica da inovação e da produção, abrangendo as seguintes variáveis sobre um determinado setor da economia: empresas; redes; demandas; instituições; processo de geração do conhecimento até sua conversão em produtos ou processos inovadores disponíveis no mercado de um setor específico.

No caso da área de Biotecnologia em saúde, as atividades de P&D são estratégicas para o fortalecimento do seu respectivo sistema setorial de inovação. Internacionalmente são adotadas as definições da OCDE (2007), expressas no Manual de Frascati e no Manual de Oslo, para PD&I. Um projeto é caracterizado como de P&D se o objetivo primordial for introduzir novos aprimoramentos técnicos nos produtos ou processos. Caso, o processo ou sistema de produção estiver substancialmente estabelecido e o objetivo primordial for desenvolver mercados, planejar a pré-produção ou organizar o sistema de produção e controle, então a atividade já não é de P&D. Nesse contexto, as atividades de inovação tecnológica são o conjunto de etapas científicas, tecnológicas, organizativas, financeiras e comerciais, incluindo os investimentos em novos conhecimentos, que podem resultar na implementação de produtos e de processos novos ou melhorados.

A P&D consiste em uma dessas atividades e pode ser desenvolvida em diferentes fases do processo de inovação. É utilizada como fonte de ideias criativas, como também para resolver os problemas que podem surgir em qualquer fase do processo inovativo e de produção. Mesmo assim, é importante considerar que há uma fronteira entre atividade de P&D e as atividades industriais que envolvem o processo produtivo, como transferência tecnológica; aquisição de equipamentos; as atividades relacionadas à manufatura; os estudos de mercado; o registro e a comercialização das tecnologias. As atividades industriais apresentam uma interface com a dinâmica do processo de inovação tecnológica, podendo utilizar ou não os resultados disponíveis dos projetos de P&D (OCDE, 2004, 2007).

O Brasil é considerado pela comunidade internacional como um *Innovative Developing Countries* (IDCs), que apresenta características de um SNI em saúde imaturo, tais como: volume expressivo de recursos financeiros destinados à P&D em saúde, com concentração dos investimentos provenientes do setor público; predomínio das atividades de P&D em saúde realizadas no ambiente acadêmico; restrita participação de empresas nas despesas com P&D em saúde; descompasso entre a alta produção científica e o reduzido número de patentes de residentes registrado no país; e poucas parcerias entre universidade e empresa²⁵ (GUIMARÃES, 2011; VARGAS et al., 2012).

De acordo com a ABDI e CGEE (2009a), no que tange aos investimentos em PD&I em biotecnologia em saúde no Brasil, foram identificados os seguintes desafios: ampliar os incentivos para desoneração tributária aplicada em inovação na área de Biotecnologia; reduzir os custos de importação de bens, produtos e serviços; aumentar os investimentos privados e de capital empreendedor para a inovação em biotecnologia; assegurar financiamento contínuo em infraestrutura física e de equipamentos nas áreas de fronteira biotecnológica; fortalecer o poder de compra governamental; identificar nichos do mercado internacional de que o Brasil apresenta vantagem competitiva para áreas de fronteira da Biotecnologia; e desenvolver estratégias de mercado.

Essas reflexões teóricas levam a pensar que a universidade, a gestão de políticas públicas e o setor empresarial necessitam aliar esforços para consolidar o sistema nacional de inovação em saúde existente no país, na perspectiva de superar os obstáculos encontrados na área de Biotecnologia e otimizar a capacidade científica e tecnológica nesse campo promissor. Para isso, a compreensão sobre o processo inovativo pode auxiliar na proposição de novas estratégias para o Brasil avançar na resolução das falhas de gestão, mercado e ciência ainda presentes.

I. Modelos teóricos sobre o processo inovativo: do surgimento à difusão

A inovação de produto ou processo ocorre segundo padrões que são observáveis em distintos segmentos de um SNI. Os modelos teóricos são úteis para facilitar a compreensão da dinâmica inovativa, ao buscarem incorporar as realidades do mercado e as condições necessárias para a inovação, auxiliando no entendimento da trajetória tecnológica em um dado setor. As opções tecnológicas disponíveis no mercado; a escolha do objeto das atividades de

²⁵ *Innovative developing countries* pode ser traduzido como países em desenvolvimento inovadores.

P&D; o movimento do complexo econômico-industrial; os interesses da comunidade científica; o padrão de concorrência das empresas; as demandas dos consumidores; e o ambiente institucional, gerado pelos marcos regulatórios e políticas públicas, são fatores que influenciam no transcurso das trajetórias tecnológicas, com a Biotecnologia, por exemplo (UTTERBACK, 1996).

Viotti e Macedo (2003) acrescentam que o ciclo da inovação pode ocorrer por meio de diferentes mecanismos, tais como: atividades de P&D; aprimoramento do processo produtivo (*know-how* e oportunidades de mercado); difusão e aprendizagem tecnológica; ou atuação sistêmica de uma rede interinstitucional envolvida com o desenvolvimento científico e tecnológico, conformada pelo SNI. Há um conjunto de modelos teóricos que podem contribuir para esse debate ao explicarem, por meio de diferentes perspectivas, o processo inovativo. Entre eles foram escolhidos o modelo da destruição criativa de Schumpeter (1982); o modelo em ondas proposto por Utterback (1996); e os modelos linear, elo de cadeia, sistêmico e de aprendizagem tecnológica, apresentados por Viotti e Macedo (2003).

Schumpeter (1984) concentrou seu modelo analítico, conhecido como ‘destruição criativa, sobre a ruptura do ciclo da oferta e da demanda de produtos e serviços, a partir da inovação radical. Freeman e Soete (2008) afirmam que o modelo schumpeteriano foi um dos primeiros a sugerir que as ondas de progresso tecnológico ocorriam devido à introdução de novas tecnologias no sistema econômico. Esses autores afirmaram que cada ciclo dos diferentes segmentos do mercado dura aproximadamente meio século, conforme as análises propostas pelo economista russo Nicolai Kondratieff em 1925 (citado por FREEMAN; SOETE, 2008). Esses argumentos sinalizam que há uma expectativa de que uma inovação radical apareça a cada 50 anos em um setor da economia específico, como o de Biotecnologia. Desse modo, entre uma inovação radical e outra, destaca-se o papel das inovações incrementais no processo inovativo, de acordo com a perspectiva schumpeteriana.

Segundo Schumpeter, cada ciclo econômico é único devido à variedade de inovações tecnológicas que acontecem em um dado contexto histórico, político, social e cultural. Na teoria schumpeteriana, as sucessivas revoluções industriais, decorrentes dos diversos ciclos de ‘destruição criativa’, baseiam-se, principalmente, na transformação qualitativa da economia devido ao desenvolvimento de novas tecnologias e à inserção dessas no mercado. O processo econômico é caracterizado por ciclos que passam pelas seguintes fases: fluxo circular (equilíbrio entre oferta e demanda); destruição desse equilíbrio, a partir da atividade criativa e

surgimento da inovação paradigmática; em seguida, observa-se um momento de crescimento (*boom*) e, posteriormente, de depressão (crise).

Todo *boom* é seguido por uma depressão, toda depressão por um boom. (...) o *boom* termina e a depressão começa após a passagem do tempo que deve transcorrer antes que os produtos dos novos empreendimentos possam aparecer no mercado. E um novo *boom* se sucede à depressão, quando o processo de reabsorção das inovações estiver terminado (SCHUMPETER, 1984, p.202).

A inovação radical promove o *boom* primário, impulsionando o crescimento econômico. Posteriormente, o processo de aprimoramento pode desencadear a inovação incremental, a qual é responsável por manter o crescimento, por meio do *boom* secundário e terciário. O empresário pioneiro, também chamado de primeiro entrante no mercado, arca com os maiores riscos e custos. Remove os obstáculos para os outros no ramo da produção em que o inovador aparece, como pode também influenciar a dinâmica de outros segmentos relacionados. As outras empresas seguidoras começam a copiar a inovação, podendo também aprimorá-la e resultar no consequente desenvolvimento de uma inovação incremental (SCHUMPETER, 1984).

Passada a janela de oportunidade e o risco, há a superação do paradigma tecnológico em questão. Dissolve-se o monopólio temporário devido ao mérito conquistado pelo desenvolvimento da inovação, levando à diminuição da produtividade da empresa inovadora. Amplia-se o número de imitadores e inicia-se, então, o momento de crise. Schumpeter (1984) explica que as crises podem aparecer pelo lado da oferta ou da demanda. O primeiro caso, às vezes, ocorre devido à alteração dos interesses do produtor; das relações do mercado ou de incentivos financeiros e fiscais. O segundo caso pode ocorrer mediante mudanças na direção da demanda ou modificações do poder de compra do Estado, mercado ou da sociedade. Esse autor ressalta que os distintos segmentos industriais não sofrem com a crise da mesma maneira e temporalidade.

Nessa corrente teórica, o movimento das empresas é mais importante do que o crescimento quantitativo de determinados ramos industriais. Consequentemente, a capacidade e a iniciativa dos produtores podem criar novas oportunidades e atrair vários imitadores e aperfeiçoadores para explorar as novas possibilidades de desenvolvimento tecnológico, promovendo uma onda de novos investimentos e gerando condições para um *boom* na economia (FREEMAN; SOETE, 2008).

De acordo com Schumpeter (1984), para se promover a mudança tecnológica, é fundamental assegurar o poder de compra que pode ser exercido pelo Estado, mercado e/ou sociedade, pois a tecnologia, em geral, é utilizada para o desenvolvimento de métodos

produtivos de bens e serviços que sejam demandados. A garantia do poder de compra cumpre um papel fundamental no modelo de ‘destruição criativa’ para se criar um ambiente favorável que promova o *boom* da economia em um dado setor. Em sua teoria de desenvolvimento econômico, Schumpeter (1984) considera que o produtor é quem tem o principal poder de compra e potencial para orientar o desenvolvimento de inovações paradigmáticas. A oferta, ou seja, os interesses dos produtores, é que direciona o consumo de determinado bem ou serviço. Desse modo, o *boom* da economia materializa-se, inicialmente, a partir do surgimento de plantas industriais.

No campo da Biotecnologia em saúde no Brasil, esse argumento é confirmado na avaliação apresentada sobre o segmento de vacinas e hemoderivados, nos capítulos 5 e 6. Esses ramos são predominantemente desenvolvidos por iniciativas governamentais, abrangendo a definição de prioridades de P&D; o financiamento dos produtores públicos como o Instituto Butantan, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos da Fundação Oswaldo Cruz (Bio-Manguinhos/Fiocruz) e a Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás), por exemplo, e a aquisição das tecnologias desenvolvidas por essas instituições para abastecer os programas nacionais de saúde. O investimento na infraestrutura dessas instituições também é assegurado pelo governo e, por meio do SUS, o Estado implementa seu poder de compra.

Outro modelo teórico sobre o processo inovativo é o proposto por Utterback (1996), que aborda o surgimento de um projeto dominante a partir da inovação. Esse autor explica que a agitação de inovações radicais de produto, em geral, pode promover o desenvolvimento de um que concentre a atenção do mercado por um tempo, chamando-o de projeto dominante. Isso faz com que o mercado forme suas expectativas para o produto em termos de características, formato e capacidades. Caso o produto inovador apresente um alto custo de mudanças de um padrão tecnológico para outro, tecnologias menos eficientes podem perdurar no mercado como projeto dominante, mesmo quando existem alternativas tecnológicas mais eficientes. Essa questão é relevante em diferentes campos em que as inovações dos produtos são rapidamente desenvolvidas. Dessa forma, esse autor enfatiza que o surgimento de um projeto dominante pode mudar de maneira brusca a base da concorrência de um setor.

Após a entrada do produto inovador como projeto dominante de um determinado mercado, ocorrem os períodos de variação e experimentação do produto que resultam em tecnologia capacitadora. Nessa fase, o esforço tecnológico de mudança concentra-se no aperfeiçoamento do processo. Isso significa que as inovações radicais estimulam o aumento da

onda de inovações incrementais, cujo aparecimento de modo predominante, como uma fase do processo inovativo, também é esperada na dinâmica de inovação (UTTERBACK, 1996).

De acordo com esse modelo, o ciclo da inovação é analisado por ondas, que representam três fases: fluida, transitória e específica. A primeira etapa caracteriza-se por uma intensa atividade de P&D; um grande volume de mudanças tecnológicas; e o surgimento da inovação. Assim como Schumpeter, Utterback (1996) também identifica que o primeiro entrante no mercado assume o risco e um alto custo nos investimentos realizados, cujo resultado é incerto em termos de liderança e aceitação do produto ou processo inovador pelo mercado.

A segunda fase, denominada de transitória, consiste no processo de difusão da inovação, que corresponde pela etapa de aceitação e consolidação da tecnologia no mercado. Finalmente, a fase específica consiste no alcance da maturidade tecnológica, caracterizando-se por uma etapa de montagem. Nesse momento, a semelhança entre os produtos dos concorrentes são mais frequentes e os vínculos entre produto e processo são mais estreitos. Em Utterback (1996), esse autor identifica no modelo em ondas a seguinte sequência de eventos durante o processo inovativo:

- tecnologias inovadoras surgem a partir de capacidades antigas já conhecidas pelos produtores;
- definição do projeto dominante depois de um período inicial de criação intensa de inovações de produtos;
- mudança no posicionamento das empresas no mercado;
- ondas de mudança tecnológica;
- movimento dos seguidores e entrada das tecnologias imitadoras, como cópias e similares, no mercado;
- alternância de liderança;e
- invasão de tecnologias de locais e setores inesperados (tecnologias ‘alienígenas’).

De acordo com esse modelo analítico, a entrada da empresa no início do ciclo de inovação de uma determinada tecnologia é mais estratégica e pode agregar à firma uma maior vantagem competitiva no mercado. O aparecimento de um projeto dominante, continua Utterback (1996), muda a ênfase competitiva em favor daquelas empresas – grandes ou pequenas – que são capazes de reunir as maiores aptidões no processo de inovação e integração, bem como mais habilidades técnicas e de engenharia desenvolvidas internamente.

No momento em que um projeto dominante é estabelecido como resultado do processo inovativo, o número total de empresas interessadas pode declinar de maneira gradativa, até se estabilizar em umas poucas empresas, que, geralmente, são de grande porte. O pico da curva de liderança, em um mercado concorrente, com base em inovações tecnológicas, tende a ocorrer dentro de um ou dois anos após o surgimento de um projeto dominante naquele segmento industrial. Muitas inovações importantes, no entanto, ocorrem em locais e setores inesperados. Quando isso acontece, as empresas líderes que desconsideraram a relevância dessas tecnologias imprevistas denominam-se por esse autor, como ‘alienígenas’, podem reagir de forma inadequada e perder suas posições dominantes no setor (UTTERBACK, 1996).

Desse modo, antes de um projeto dominante aparecer no mercado, é esperada a entrada de uma onda de empresas, com diferentes versões experimentais de um mesmo produto. O surgimento de um projeto dominante em um determinado ano marcaria, portanto, uma mudança importante no arranjo organizacional de um segmento industrial, chamado por esse autor de ecologia das empresas. Posteriormente a essa fase, há a expectativa, segundo esse modelo teórico, de que ocorra uma onda de saídas de empresas concorrentes e haja a consolidação de uma ou poucas firmas no setor em questão, afirma esse autor.

Depois de reduzir a competição pela inovação de produto, as empresas passam por um novo desafio, conhecido como inovação do processo. Após o surgimento do projeto dominante entorno resultante da P&D de um produto, as empresas deslocam seu foco da inovação para o aprimoramento das suas características, com a finalidade de criar vantagens de custo e qualidade, ou seja, nos processos em que um produto desenvolvido já se tornou razoavelmente padronizado (UTTERBACK, 1996).

Esse modelo analítico instiga o questionamento sobre quais são os projetos dominantes no setor de Biotecnologia em saúde no Brasil. O objeto desta tese concentra-se no esforço das atividades de P&D realizadas em universidades e centros de pesquisa. Porém, considerando que em um futuro é possível despertar o interesse de empresas públicas ou privadas, realizou-se um exercício de análise hipotética do comportamento dos tópicos tecnológicos abordados pelas concepções propostas por Utterback (1996) e pela análise de conteúdo dos estudos prospectivos consultados.

Entre as áreas da Biotecnologia em saúde, a terapia celular parece ser a área mais promissora, a qual pode promover o surgimento de um projeto dominante que modifique bruscamente as intervenções preventivas e terapêuticas da atenção à saúde. Na atual fase, as atividades de P&D estão, predominantemente, focadas no produto, no caso as células-tronco

e/ou biomateriais. O avanço científico e tecnológico dessa etapa pode ser seguido pela etapa da P&D sobre o processo, ou seja, a aplicação dessas tecnologias nos procedimentos de engenharia tecidual, utilizando a terapia celular, que pode colocar a medicina regenerativa como o novo paradigma a ser incorporado pelo SUS, podendo repercutir em outras áreas, tais como: transplante, cirurgias e consumo de medicamentos, por exemplo. O capítulo 3 aborda os potenciais da aplicação da terapia celular com o uso de células-tronco nas intervenções em saúde.

Os modelos teóricos acima abordam a dinâmica da inovação fundamentados na teoria do desenvolvimento econômico e na teoria do crescimento das firmas, Schumpeter (1982) e Utterback (1996), respectivamente. Viotti e Macedo (2003) também contribuíram para a discussão sobre o processo de surgimento de inovações, abrangendo o processo de geração e aplicação do conhecimento e da tecnologia para o desenvolvimento de inovações. Os quatro modelos teórico-conceituais a serem apresentados – modelo linear, o elo de cadeia, o sistêmico e o de aprendizado tecnológico – são relevantes para compreender as distintas concepções, que podem influenciar na formulação dos marcos regulatórios e políticas públicas relacionadas ao ciclo da inovação.

As concepções de Vanner Bush (1945) sobre a relevância e o papel central da pesquisa básica na cadeia do conhecimento, divulgadas no relatório de 1945 intitulado '*Science: the endless frontier*', contribuíram para disseminar mundialmente o paradigma do modelo linear. Esse documento teve forte influência no meio acadêmico que passou a considerar que o compromisso da atividade científica pura deveria ser com a produção de ciência, independentemente se o conhecimento gerado pudesse resultar ou não em algum artefato tecnológico a curto ou longo prazo (BRASIL, 2009).

O modelo linear considera que existe uma relação mais direta entre as quantidades e qualidades dos insumos utilizados nas atividades de P&D e os seus respectivos resultados em termos de inovação tecnológica e, conseqüente, desempenho econômico. Esse processo ocorreria por intermédio de etapas mais previsíveis e sequenciais, nas quais, com base na pesquisa básica, seria gerado o conhecimento científico para desenvolver a pesquisa aplicada e, posteriormente, o desenvolvimento experimental de um determinado produto ou processo. Assim, a invenção resultante do esforço de P&D seria incorporada à produção industrial para, então, atingir a fase de comercialização e transforma-se em inovação (VIOTTI; MACEDO, 2003).

Dagnino acrescenta (2003) que esse modelo foca também na formação de pesquisadores, acreditando que a acumulação de massa crítica de pesquisa pode ter um efeito de transbordamento, que resulte na geração de um produto inovador. Entretanto não há uma garantia de prosseguimento nesse fluxo da cadeia do conhecimento. Segundo Viotti e Macedo (2003), o modelo confere grande importância à pesquisa básica, por ser considerada a precursora do progresso tecnológico, cabendo à pesquisa aplicada e ao desenvolvimento tecnológico trasladar as descobertas da pesquisa de ‘bancada’ em inovações produzidas em escala industrial para atender às necessidades econômicas e sociais de um país. Uma limitação do modelo linear é a visão do processo de inovação, como um fenômeno compartimentalizado e sequencial, no qual a empresa desempenha basicamente o papel de usuária de conhecimentos e tecnologias gerados nas universidades para realizar o processo produtivo em escala industrial.

A política científico-tecnológica brasileira tem sido marcada pelo modelo linear de inovação, o qual supõe que a capacitação de recursos humanos e o fomento na pesquisa básica resultariam consequentemente no desenvolvimento tecnológico (DAGNINO, 2003). O sistema universitário, especialmente os cursos de pós-graduação das instituições públicas, federais e estaduais, tem sido o maior responsável pelas atividades de geração de conhecimento científico e tecnológico no país (BRASIL, 2006b; GUIMARÃES, 2011).

Historicamente, o governo brasileiro tem desempenhado um papel central na formação de pesquisadores, no financiamento da P&D e na orientação dos rumos da ciência nacional, agindo principalmente por meio de suas agências de fomento, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), CNPq e Finep (NORONHA et al., 2009). O financiamento para pesquisa é um dos pré-requisitos para se atingir a inovação. No Brasil tem aumentado significativamente o investimento, mas ainda é pulverizado em múltiplos editais direcionados para as distintas áreas do conhecimento. Seria importante discutir a relação das agências financiadoras, com os pesquisadores e gestores públicos, no que se refere aos critérios de avaliação dos projetos e à abertura de editais com prazos de execução de projetos de médio (3 a 5 anos) e de longo prazo (6 a 10 anos), com avaliações intermediárias (CGEE, 2010).

Desse modo, verifica-se que o Brasil apresenta uma estrutura de fomento à P&D, centrada no financiamento governamental, sendo as universidades e centros de pesquisa públicos os atores principais. Essa dinâmica diverge dos argumentos defendidos pela economia da inovação, que destaca a empresa como o *locus* principal para o investimento e execução das atividades de PD&I.

Dando continuidade à abordagem dos modelos explicativos do processo de inovação, Viotti e Macedo (2003) apresentam, como segundo modelo, o elo de cadeia. Nessa concepção, a inovação resulta de um processo de interação entre oportunidades de mercado, a base de conhecimento e as capacitações também desenvolvidas na rotina da indústria. A pesquisa passa a ser mais uma fonte de ideias inventivas, porém não a única. De acordo com esse segundo modelo, a empresa recorre à pesquisa quando a base de conhecimentos, a qual tem acesso, é insuficiente para a solução dos problemas surgidos em qualquer uma das etapas do desenvolvimento da inovação. A capacidade das empresas gerarem inovações passa a ser o foco das políticas e dos indicadores associados a essa concepção teórica. Nessa perspectiva, as parcerias entre universidade e empresa podem facilitar a inovação com base nesse modelo explicativo.

O terceiro consiste no modelo sistêmico, o qual considera que o processo de inovação é condicionado por um grande conjunto de instituições, públicas ou privadas, que incluem, além das empresas e dos centros de pesquisa e ensino, instituições normativas, culturais e o ambiente econômico, assim como o conjunto de marcos regulatórios que influenciam direta ou indiretamente a conformação do SNI de um setor específico, como o de saúde. As políticas públicas associadas a esse modelo buscam corrigir deficiências, denominadas de falhas sistêmicas, da rede de instituições e relações que dão suporte ao processo de inovação (VIOTTI; MACEDO, 2003).

Dagnino (2003) considera que a lógica das políticas públicas em promover o encadeamento entre P&D e inovação, que perpassa o modelo linear, representa um atraso de mais de dez anos de desenvolvimento tecnológico no país, em relação aos resultados alcançados por meio da implementação do modelo sistêmico, praticado, predominantemente, nos países desenvolvidos. Nesses países, a maior parte do gasto em P&D é assumida pelas empresas. Quando o governo intervém, mediante fomento direto, renúncia fiscal, ou poder de compra, é para alavancar o crescimento de setores considerados estratégicos, devido a razões econômicas, sociais, ambientais ou geopolíticas. Raramente, o critério de priorização do fomento à P&D restringe-se à dimensão da capacidade industrial já instalada no país em questão. Por outro lado, no Brasil, esse foi um dos indicadores que tradicionalmente orientaram o financiamento governamental, enfatiza esse autor.

Viotti e Macedo (2003) também destacam que o modelo sistêmico é incipiente nos países de industrialização tardia, como o Brasil. Nesses países, os processos de mudança tecnológica estão essencialmente limitados à absorção de inovações geradas em outras

economias e difundidas no mercado internacional, para realizar, então, o aperfeiçoamento dessas em nível nacional. Trata-se do quarto modelo do processo inovativo, que também tem crescido no Brasil, o de aprendizado tecnológico, cuja dinâmica fundamenta-se em dois alicerces básicos: a absorção da tecnologia disponível no mercado e a inovação incremental.

Nelson e Winter (2005) reforçam esse argumento de Viotti e Macedo (2003) ao afirmar que o processo de inovação dos países em desenvolvimento não consegue, em geral, acompanhar a velocidade das mudanças tecnológicas realizadas nos países desenvolvidos. Essa dificuldade decorre, entre outros fatores, da limitada disponibilidade de capital e de infraestrutura para as atividades de P&D, bem como devido à pulverização e descontinuidade do financiamento.

Conseqüentemente, o mercado internacional passa a se estruturar de modo assimétrico. Por um lado, com os países desenvolvidos que apresentam SNI consolidados, como líderes do processo de inovação. Por outro, aqueles dominados pelo aprendizado tecnológico, característico dos países em desenvolvimento, com SNI ainda imaturos na maioria dos setores industriais. Nesses países, seus esforços predominam nas fases de montagem, ou empacotamento, ou produção das tecnologias já em circulação no mercado, tendo pouca participação na P&D de produtos inovadores (VIOTTI; MACEDO, 2003).

No caso do setor biotecnológico, as empresas líderes, usualmente, concentram-se nos países desenvolvidos. Detêm a propriedade industrial da tecnologia que pode vir a se tornar o projeto dominante e controlam os canais de comercialização e a definição do preço das tecnologias no mercado (GADELHA; MALDONADO, 2008). Nesse contexto, a coordenação de políticas públicas; a articulação dos atores envolvidos no SNI; as parcerias público-privadas com transferência tecnológica para o país em desenvolvimento; a definição de um marco regulatório com segurança jurídica para o investidor; a continuidade dos incentivos e do financiamento para o CEIS podem contribuir para alterar esse cenário, como no caso do Brasil (VIOTTI; MACEDO, 2003; VARGAS et al., 2012; GUIMARÃES, 2013).

Frente a esses argumentos, acredita-se que a compreensão sobre os modelos analíticos da economia da inovação é fundamental para orientar a formulação de marcos regulatórios e políticas públicas, na perspectiva da criação de um ambiente propício para a PD&I no segmento de Biotecnologia em saúde no Brasil, considerando as barreiras, os incentivos e as oportunidades do país. Essa compreensão pode também colaborar para a realização do monitoramento e avaliação tecnológica de setores específicos da economia, favorecendo a realização de estudos prospectivos, os quais podem antecipar a gestão de CT&I com

informações e orientações estratégicas sobre os rumos a seguir, de modo a buscar a convergência entre as prioridades do governo, do mercado, da universidade e da sociedade.

Fazer prospecção tecnológica significa, principalmente, identificar quais são as oportunidades e necessidades mais importantes para a P&D em curto, médio ou longo prazo. Isso envolve a compreensão da capacidade instalada e iniciativas governamentais para a inovação; do movimento de mercado; e dos marcos regulatórios relacionados vigentes. O conhecimento gerado possibilita ter a percepção sobre as tendências para a inovação e as oportunidades de cooperação ainda não estabelecidas. Nesse contexto, o monitoramento tecnológico pode gerar uma base informacional que subsidie o desenvolvimento de estudos prospectivos de médio e longo prazo e a avaliação estratégica e de resultados alcançados com a implementação das políticas públicas correspondentes (SANTOS et al., 2004).

O monitoramento tecnológico dedica-se à análise observacional do movimento dos atores envolvidos na P&D de um determinado setor, como governo, universidades e empresas. O mapeamento dos projetos de P&D tem-se mostrado uma potente ferramenta no apoio à tomada de decisão, devido a seu conteúdo informacional, que permite identificar as áreas prioritárias em que a instituição investe; as tecnologias com proteção patentária; as tecnologias que são o objeto central das publicações científicas; os potenciais parceiros; os nichos de mercados para atuação do país; e os movimentos da concorrência. Nesse exercício de monitoramento, inclui-se também a identificação dos marcos institucionais governamentais relacionados ao desenvolvimento científico e tecnológico de determinado setor. Essa prática colabora para a compreensão do ambiente gerado para a realização de atividades de PD&I no país (CANONGIA; PEREIRA; ANTUNES, 2002).

A política de ciência e tecnologia no Brasil vivencia um novo ciclo, iniciado em 1990, com a criação dos Fundos Setoriais. As mudanças tiveram sequência, a partir de ações do governo federal, com a formulação de um conjunto de políticas públicas, programas e leis relacionadas com o SNI (GUIMARÃES, 2011). A cooperação entre MS, MCTI e Mdic tem facilitado a implementação de um conjunto de instrumentos de política que incentivam a PD&I na área de Biotecnologia em saúde, contribuindo, assim, para a implementação das prioridades expressas na Política de Desenvolvimento da Biotecnologia (PDB) (CGEE, 2010).

Essa política, regulamentada pelo Decreto nº. 6.041 de 2007, tem por objetivo criar um ambiente nacional adequado para o desenvolvimento de produtos e processos biotecnológicos inovadores; ampliar a eficiência da estrutura produtiva nacional; aumentar a capacidade de

inovação das empresas brasileiras; absorver tecnologias; gerar negócios; e expandir as exportações nesse setor (PAIVA, 2009; VARGAS et al., 2012).

Diversas iniciativas governamentais têm sido implementadas para gerar um ambiente que promova o desenvolvimento científico e tecnológico no país. Essas também ampliam a segurança jurídica para os investidores e promovem um conjunto de incentivos para os principais atores envolvidos na geração de produtos e processos no Brasil: as universidades; os centros de pesquisa; e as empresas públicas ou privadas. O quadro 1 apresenta uma síntese cronológica dos principais instrumentos de política que contribuem para o fortalecimento da PD&I em biotecnologia em saúde.

Quadro 1 – Cronologia dos principais marcos institucionais do Brasil para a área de ciência, tecnologia e inovação, relacionados ao setor de Biotecnologia do complexo econômico-industrial da saúde.

Marcos institucionais por ano	
1990	
Lei nº. 8.080	Compete ao SUS promover o desenvolvimento científico e tecnológico em saúde; a formulação e implementação da Política Nacional de sangue e derivados; formulação da política e participação da produção de medicamentos, imunobiológicos, equipamentos e outros insumos de interesse à saúde.
1994	
I CNCTS	A I Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde iniciou de modo institucionalizado o debate político sobre o papel do SUS no fomento à P&D em saúde. Nisso inclui o avanço científico e tecnológico do setor de Biotecnologia.
1996	
Lei nº. 9.279: Propriedade Industrial	Define os tipos de propriedade industrial, com a patente. São patenteáveis produtos ou processos com atividade inventiva, novidade e aplicação industrial. Determina que não são patenteáveis os materiais biológicos encontrados na natureza ou dela isolados, incluindo os processos biológicos naturais. Apesar da garantia de patenteamento de produtos provenientes de processos biotecnológicos, como biofármacos produzidos a partir de alterações genéticas de células animais, por exemplo, a legislação ainda não é clara com relação à proteção das linhagens celulares produtoras de células-tronco.
2002	
Fundos Setoriais	Cria mecanismos de financiamento governamental ao fomento científico e tecnológico que beneficiam as áreas de Biotecnologia e de Saúde (CT-Biotecnologia, CT-Saúde e CT-Infra).
2004	
PITCE	A Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior definiu a inovação como eixo central da política produtiva e de comércio exterior com destaque para a Biotecnologia como área portadora de futuro.
Lei nº. 10.973: Lei da Inovação	Lei que estabelece medidas de incentivo à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo, com vistas à capacitação e ao alcance da autonomia tecnológica e ao desenvolvimento industrial do país. Essa Lei dispõe que as instituições científicas e tecnológicas (ICTs) devem implantar núcleos de inovação tecnológica (NITs) próprios ou em associação com outras ICTs, com a finalidade de gerir sua política de inovação. Esse marco legal é regulamentado pelo Decreto nº 5.563 de 2005.
II CNCTIS	A II Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde aprovou a Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS) e a Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde (ANPPS). Esses marcos institucionais definem como prioridade do SUS um conjunto de estratégias e linhas de pesquisa relacionadas à área de Biotecnologia.

Lei nº. 11.196: Lei do Bem	Institui o regime especial de tributação para a plataforma de exportação de software e serviços de tecnologia da informação, inclui produtos destinados ao uso em hospitais, clínicas e consultórios médicos e odontológicos, campanhas de saúde realizadas pelo Poder Público, laboratório de anatomia patológica, citológica ou de análises clínicas. Regulamentada pelo Decreto nº. 5798 de 2006.
Lei nº. 11.105: Biossegurança	Regula a pesquisa e terapia com o uso de células-tronco embrionárias.
Programa Institutos do Milênio	Investir em P&D e apoiar na formação de recursos humanos e criar um ambiente favorável à inovação em setores estratégicos para o país, como a Biotecnologia.
2006	
Programa de Subvenção Econômica	Tem como objetivo promover o apoio financeiro na aplicação de recursos públicos não reembolsáveis diretamente em empresas, para compartilhar com elas os custos e riscos inerentes às atividades de PD&I. É regulamentado pela Lei da Inovação e Lei do Bem. São assegurados recursos do Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FNDCT), sendo a Finep a agência de fomento que operacionaliza este Programa.
2007	
PACTI 2007- 2010	Plano de Ação de Ciência, Tecnologia e Inovação que coloca a ênfase da produção científica e tecnológica para a geração de valor econômico de produtos e processos no país. A Biotecnologia é uma área considerada prioritária e portadora de futuro.
PDB	A Política de Desenvolvimento de Biotecnologia define alvos estratégicos, áreas prioritárias e áreas de fronteira para inovações radicais em Biotecnologia, entre as quais se destaca a de saúde humana. Regulamentada pelo Decreto nº. 6.041 de 2007, que também cria o Comitê Nacional de Biotecnologia.
2008	
PDP	A Política de Desenvolvimento Produtivo busca promover o fortalecimento do complexo econômico-industrial (CEI) em diferentes setores, com base em um conjunto de estratégias, entre elas a parceria entre universidade e empresas para o desenvolvimento de produtos, considerando as prioridades das políticas públicas. A Biotecnologia é uma área estratégica.
Portaria GM/MS nº. 1.942: Gecis	Criação do Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (Gecis) para promover medidas e ações Concretas com vistas à criação e implementação do marco regulatório brasileiro referente à estratégia de desenvolvimento do governo federal para a área da saúde, segundo as diretrizes das políticas nacionais de fortalecimento do complexo produtivo e de inovação em saúde.
INCT	Lançamento do Programa dos Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia, por meio de edital público. Dos 128 INCTs fomentados desde 2008, verifica-se que 39 são INCTs de Saúde. Esse programa teve como antecedente a iniciativa dos Institutos do Milênio.
	Define produtos estratégicos para o SUS. Direciona como prioridades o fomento à PD&I e à fabricação de vacinas, hemoderivados e produtos

Portaria GM/MS nº. 978	para as doenças negligenciadas (hanseníase, leishmaniose, malária, tuberculose - Tb, esquistossomose, doença de Chagas, dengue, filariose e tracoma).
2009	
Portaria GM/MS nº. 2.690	Institui a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Reforça a importância de incrementar o desenvolvimento científico e tecnológico no SUS. Objetiva promover um conjunto de atividades gestoras relacionadas com os processos de avaliação, incorporação, difusão, gerenciamento da utilização e retirada de tecnologias do sistema de saúde.
2010	
IV CNCTI	A IV Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação definiu as seguintes prioridades para o setor de Biotecnologia em saúde: implementação de políticas públicas para a atração de investimentos privados para a PD&I; ampliação do financiamento direto a empresas; desoneração das atividades de P&D dessas empresas; fortalecimento dos cursos de pós-graduação em Biotecnologia; implantação de centros de referência em diagnósticos de doenças de animais, humanos e plantas, a partir da pesquisa em Biotecnologia; e investimento em infraestrutura para P&D.
2010	
Portaria GM/MS nº. 1.284	Sinaliza quais produtos constituem foco prioritário para o aumento da produção local, seja pela elevada importância social e econômica como pela sua relevância na busca de novas capacitações tecnológicas na área da saúde. Foco na P&D de produtos para as doenças negligenciadas (dengue, doença de Chagas, hanseníase, malária, leishmaniose, tuberculose, esquistossomose), antibióticos, antifúngicos e antitumorais por rota biotecnológica, vacinas e hemoderivados.
Lei nº. 12.349	A Lei de compras públicas visa a utilizar, de forma escalonada, uma margem de preferência (de no máximo 25%) para licitação de produtos manufaturados e serviços nacionais resultantes de desenvolvimento e inovações tecnológicas realizadas no país. Altera a Lei no. 8.666 de 1993, conhecida como Lei de Compras Públicas, estabelece margem de preferência diferenciada em licitações públicas para produtos produzidos ou desenvolvidos no Brasil. Regulamentada pelo Decreto no 7.546 de 2011 que prevê margem de preferência de até 25% para a compra de produtos nacionais em âmbito federal no intuito de promover a substituição de importações de produtos e insumos em saúde.
Plano Nacional de Pós-Graduação 2011-2020	Este Plano apresenta um conjunto de recomendações relacionado à P&D em biotecnologia em saúde, considerada como uma área prioritária para o país, entre elas, destacam-se: promover pesquisa de modo a integrar o ensino de pós-graduação com o setor empresarial e a sociedade; fortalecer os cursos de mestrado e doutorado; estimular a parceria entre universidade e empresa, incentivando programas de inserção de pesquisadores no setor privado; apoiar os estágios pós-doutorais fomentados pela Capes; promover cooperação científica e tecnológica internacional; contribuir para o fortalecimento dos INCT, financiados via CNPq, e dos Centros de Pesquisa, Difusão e Inovação, apoiados pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp); apoiar

	o fortalecimento da Rede Nacional de Pesquisa Clínica (RNPC) ancorada nos hospitais de ensino; e adequar as tradicionais metodologias do processo de avaliação da Capes sobre os programas de pós-graduação, agregando novos indicadores de produtividade tecnológica e social aos critérios predominantemente acadêmicos já existentes.
2011	
Lei nº. 12.401	Regula os critérios de incorporação e exclusão de medicamentos e produtos no SUS. Alterando a Lei nº 8.080 no que se refere à assistência terapêutica.
Pesquisa Estratégica para o SUS	Agenda PESS define as linhas de pesquisa do SUS, incluindo produtos e processos biotecnológicos, prioritárias para atender aos objetivos estratégicos definidos no Plano Plurianual (PPA) 2012-2015.
Plano Brasil Maior 2011-2014	Inserir os objetivos da Estratégia Nacional de CT&I dentro de uma política geral de desenvolvimento. Segue as linhas de ação do PDP e da PITCE com vistas ao fortalecimento da cadeia produtiva, ao aumento da inovação e competitividade nacional. Evidencia a importância de fortalecer o setor da Biotecnologia no âmbito do CEIS. Apoiar o desenvolvimento e execução de portfólios tecnológicos nas empresas. A Finep comprometeu R\$ 20.000.000,00 e o Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) assegurou R\$ 42.100.000,00 (25%) de um total de fundos governamentais na ordem de R\$ 168.400.000,00, para investir em empresas localizadas no Brasil nas áreas de saúde, biofármacos e outras biotecnologias, assim como, de equipamentos médicos e de diagnósticos.
Estratégia Nacional de CTI 2012-2015	Objetivo de ampliar a inovação nas empresas e consolidar o SNI. A iniciativa define entre suas áreas estratégicas os segmentos da Biotecnologia para a consolidação do CEIS.
2012	
Portaria GM/MS nº. 506: Procis	Institui o Programa para Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (Procis), que objetiva fortalecer o investimento em infraestrutura e mão de obra qualificada na produção de insumos críticos para a saúde como as biotecnologias (biofármacos, reagentes para kits para diagnóstico).
Portaria GM/MS nº. 837	Define as diretrizes e os critérios para o estabelecimento das parcerias para o desenvolvimento produtivo, contemplando a Biotecnologia como área prioritária. Fomenta a parceria entre instituições públicas e privadas, estimulando a transferência tecnológica para o país.
2013	
Inova-Saúde (2013-2017)	Iniciativa do MCTI e da Finep, em cooperação com o MS, o BNDES e o CNPq. Objetiva apoiar atividades de PD&I em projetos de instituições públicas e privadas que atuam no CEIS de modo a criar condições de fomento e continuidade do financiamento a projetos cujos resultados possam contribuir de maneira efetiva para a diminuição da dependência tecnológica do País em relação ao fornecimento de importantes insumos utilizados no campo da saúde humana. Esse programa está inserido no Plano Inova Empresa, que destina R\$ 3,6 bilhões para as atividades de inovação do CEIS. No setor biotecnológico são prioritárias as seguintes linhas de pesquisa: biofármacos; vacinas; hemoderivados; reagentes para kits diagnósticos.

Portaria GM/MS nº. 3.089	Incentivo à P&D e fabricação de produtos obtidos por rotas biológicas, os quais são de alto conteúdo tecnológico, tais como vacinas, hemoderivados, os produtos de rotas de DNA recombinante, os anticorpos monoclonais, as enzimas, os hormônios e as proteínas. Promoção do desenvolvimento de software utilizado na transmissão de dados em saúde, na recuperação, reconstrução e processamento de sinais. Priorização do fomento científico e tecnológico para os biomateriais e produtos relacionados à oncologia, às doenças crônicas não transmissíveis (ex: doenças mentais e degenerativas), às doenças negligenciadas (dengue, doença de Chagas, hanseníase, malária, leishmaniose, tuberculose, esquistossomose, filariose, febre maculosa e micoses sistêmicas), às enfermidades virais, às doenças sexualmente transmissíveis (DST) e à Aids.
2014	
Portaria GM/MS nº. 2.531	Redefine a lista de produtos prioritários para o investimento do SUS em P&D, produção e estabelecimento de PDPs. Faz parte dessa lista as seguintes tecnologias: fármacos; medicamentos; adjuvantes; vacinas; soros; hemoderivados e hemocomponentes; produtos biológicos ou biotecnológicos de origem humana, animal ou recombinante; produtos para a saúde, tais como equipamentos e materiais de uso em saúde; produtos para diagnóstico de uso <i>in vitro</i> ; e <i>software</i> embarcado no dispositivo médico ou utilizado na transmissão de dados em saúde, na recuperação, reconstrução e processamento de sinais e imagens ou na comunicação entre dispositivos.
Programa Nacional das Plataformas do Conhecimento	Apoiar parcerias entre empresas e instituições de pesquisa científica e tecnológica, nacionais e internacionais, para a realização de encomendas tecnológicas e para obtenção de produtos ou processos inovadores, de bens ou serviços, que envolvam risco tecnológico.

Fontes: Brasil (1990; 1996, 2001, 2004a, 2004c, 2005a, 2007a, 2007b, 2008b, 2008d, 2008e, 2009b, 2010b, 2010c, 2010d, 2010e, 2011b, 2011c, 2011d, 2012b, 2012c, 2013b, 2014b, 2014c, 2015), CNPq (2013), CGEE (2010), I CNCTS (1994), II CNCTIS (2004), Finep (2013), Guimarães (2005a, 2006, 2011), Valle (2005) e Vargas et al. (2012). Elaboração própria

Dessa forma, observa-se que foi formulado no Brasil um arcabouço de marcos institucionais para orientar e incentivar a indução de PD&I e produção de biotecnologias no país. Além disso, as reflexões apresentadas neste capítulo perpassaram por importantes teorias relacionadas à economia da inovação, que podem contribuir para a compreensão do movimento do setor de Biotecnologia. É importante que estudos futuros avancem na aplicação para análise de segmentos industriais específicos do CEIS, assim como, para a realização de estudos comparados entre países, buscando entender a dinâmica do processo inovativo, abordando, principalmente, os atores envolvidos, as áreas prioritárias, o financiamento e os fatores indutores e as barreiras desse processo de fomento à PD&I e produção. Fundamentado na

argumentação apresentada, o próximo capítulo aborda o panorama da indução que a PNCTIS promoveu à P&D em biotecnologia em saúde, por meio das ações do Decit.

Capítulo 2 – Panorama da Indução da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde para a P&D em Biotecnologia em Saúde

A saúde humana está entre o rol de prioridades da Política de Desenvolvimento da Biotecnologia (PDB), na perspectiva de estimular a geração e a propriedade de tecnologias para que a produção dos produtos estratégicos para o SUS ocorra em território nacional. A implementação dessa política, de modo intersetorial às iniciativas governamentais, apresentadas no capítulo anterior, podem impulsionar a competitividade da bioindústria brasileira no mercado internacional (VARGAS et al., 2012; PAIVA, 2009).

No Brasil, as análises prospectivas estimam que aproximadamente R\$ 10 bilhões sejam investidos em biotecnologia em saúde no Brasil até 2018. Desse total, 60% são recursos públicos, tanto do Orçamento Geral da União, como do BNDES e de fundos setoriais, destinados a investimentos em P&D. Espera-se que os 40% restantes venham de parceiros privados, na perspectiva de desenvolver nacionalmente produtos e processos em áreas estratégicas e por meio de PDPs, em um ambiente regulatório que induza atividade inovadora, especialmente em biofármacos e vacinas (ABDI; CGEE, 2009a; 2009b).

O conjunto de marcos institucionais do Brasil já formulados para o setor de Biotecnologia apresentam, portanto, o potencial de reduzir gradativamente a importação de produtos biológicos, que ainda pressionam o orçamento público. A análise do déficit comercial para os diferentes segmentos que integram a indústria de base química e biotecnológica no CEIS revela que aproximadamente dois terços dos gastos estão relacionados às importações de fármacos e medicamentos. Em 2011, do déficit total de US\$ 7,64 bilhões, as importações alcançaram as seguintes cifras por produto: US\$ 2,6 bilhões, (34%) para medicamentos; US\$ 2,3 bilhões, (30%) para insumos farmacêuticos; US\$ 1,7 bilhões, (22%) para hemoderivados; US\$ 500 milhões, (7%) para vacinas; e US\$ 500 milhões, (7%) destinado aos soros e reagentes para diagnóstico (VARGAS et al., 2012).

Algumas questões críticas para a inserção brasileira em plataformas tecnológicas estratégicas na área de saúde refere-se ao descompasso existente entre a produção científica do país e a limitada capacidade de inovação existente no CEIS, assim como, a desarticulação entre universidade e empresa. Desse modo, os resultados das atividades de P&D realizadas na academia, predominantemente concentradas nas fases de pesquisa básica e pré-clínica, podem não se transformar em produtos ou processos inovadores que entrem em circulação no mercado nacional e/ou internacional (VARGAS et al., 2012).

Entre as iniciativas governamentais que estimulam a produção de biotecnologias prioritárias para o SUS, destacam-se as parcerias para desenvolvimento produtivo (PDPs), como uma prioridade da agenda política do Ministério da Saúde, por meio do Decis. As PDPs têm estimulado projetos de cooperação com duração de aproximadamente cinco anos entre os laboratórios públicos e privados, que promovam também a transferência tecnológica (BRASIL, 2012a, 2012c).

Até julho de 2013, foram mobilizados cerca de R\$ 3 bilhões do orçamento público para a conformação das PDPs. Foram formalizadas 104 PDPs até 2014, que contemplaram a produção de 97 produtos, sendo 66 medicamentos, 7 vacinas e 24 eram outros insumos para a saúde. Dessas PDPs, 33 já apresentam produtos registrados na Anvisa e 28 desses já estão em processo de aquisição pelo MS. Em 2014, as PDPs responderam por 30% do volume total de compras pelo SUS (BRASIL, 2015).

No campo da P&D, ressalta-se a iniciativa do Programa de INCTs, lançado em 2008 sob a liderança do MCTI, que já beneficiou a implementação de um total de 128 INCTs em distintas áreas, tais como: meio-ambiente, agrária, energia, engenharia, tecnologia da informação, nanotecnologia e saúde. Desses, 39 são INCTs de saúde (CNPq, 2013). Em 2014, o MS financiou 13 INCTs e 10 produtores públicos, alocando R\$ 143 milhões para o fomento de 49 projetos relacionados à infraestrutura, ao desenvolvimento tecnológico e à qualificação da gestão dos recursos humanos (BRASIL, 2015).

No período de 2004 a 2012, o MS, por meio da ação do Decit e parceiros, investiu um total de R\$ 40,5 milhões em 9 INCTs de saúde, por meio do mecanismo de fomento nacional. Entre esses, o INCT em Fármacos e Medicamentos (Inofar), o INCT em Tuberculose (Tb), INCT em Vacinas (INCTV) e o INCT para Diagnóstico em Saúde Pública apresentaram projetos, cujo o objeto central da P&D era um produto ou processo biológico²⁶. Esses 4 INCTs mobilizaram R\$ 20.993.452,64, representando 51,8% do total de investimento, que contou com a participação direta do Decit (BRASIL, 2013a, 2014a).

Vale ressaltar que o Programa INCTs é uma iniciativa promissora para o campo da Biotecnologia. A análise dos 211 currículos, registrados na Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014), dos investigadores principais que fazem parte da amostra deste estudo possibilitou identificar a

²⁶ É importante ressaltar que há outros INCTs que também podem ter a capacidade científica e tecnológica no campo da Biotecnologia, no entanto o financiamento recebido pelo Decit foi direcionado para projetos que abordaram outras áreas da saúde, contemplando subagendas da ANPPS e tipos de pesquisa, diferentes dos critérios de inclusão neste estudo.

inserção desses membros da comunidade científica em outros 15 INCTs, que também desenvolvem ações na área de biotecnologia, conforme o quadro a seguir.

Quadro 2 – Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia que vinculam a participação dos pesquisadores principais dos projetos de P&D em biotecnologia em saúde aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio do fomento nacional e contratações diretas, no período de 2004 a 2012.

<ol style="list-style-type: none"> 1. INCT de Nanotecnologia para Marcadores Integrados (INCT– Inami); 2. INCT em Nanobiotecnologia – Marcação Celular. 3. INCT de Investigação em Imunologia; 4. INCT de Avaliação de Tecnologias em Saúde; 5. INCT em Células-Tronco e Terapia Celular; 6. INCT de Células-Tronco em Doenças Genéticas Humanas 	<ol style="list-style-type: none"> 7. INCT em Dengue; 8. INCT– Doenças Tropicais 9. INCT de Fluidos Complexos (INCT– FCx); 10. INCT do Sangue (INCTS); 11. INCT – Medicina Translacional; 12. INCT– Biofabricação (Biofabris); 13. INCT– Instituto Nacional Estudos do Espaço; 14. INCT de Processos Redox em Biomedicina (Redoxoma); 15. INCT– Instituto de Biomedicina do Semiário Brasileiro (IBSAB).
--	---

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

A estruturação gradativa do SNI no Brasil tem se refletido na atuação crescente do Ministério da Saúde na indução de P&D. De acordo com Silva e Caetano (2011), o MS, por meio de sua administração direta, investiu aproximadamente R\$ 199 milhões para o desenvolvimento científico e tecnológico, no período de 2000 a 2002. Esses recursos elevaram-se para cerca de R\$ 410 milhões, entre 2003-2005. Esse dado já aponta o papel significativo assumido pelo MS no fomento à P&D em saúde, especialmente por meio da atuação sistemática da Sctie. No entanto, o fomento à P&D ainda não está centralizado intrasetorialmente no âmbito do MS, pois outras áreas, como a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), também realizam, eventualmente.

Em termos da distribuição dos recursos, segundo as subagendas da ANPPS, no período de 2003 a 2005, o MS financiou predominantemente o desenvolvimento científico e tecnológico nas seguintes: doenças transmissíveis (33,7%); complexo produtivo da saúde (14,3%), pesquisa clínica (12,2%); assistência farmacêutica (11,3%); e doenças não transmissíveis (7,6%). Essas cinco subagendas mobilizaram investimentos públicos da ordem de R\$ 324 milhões de 2003 a 2005. Mesmo assim, todas as 24 subagendas foram contempladas com financiamento do MS

nesse período, ainda que com poucos recursos, com o caso das subagendas de saúde dos portadores de necessidades especiais; saúde da população negra; e saúde bucal (SILVA; CAETANO, 2011).

Esses dados sinalizam que a atuação do MS na P&D em saúde não se restringe ao setor de Biotecnologia, nem aos investimentos induzidos por meio da atuação do Decit/Sctie. Essa questão foi constatada também no exercício de observação participante, quando se verificou, especialmente, o movimento da SVS do MS na indução de pesquisas, de modo autônomo. Entretanto, a falta dos registros sobre essa ação governamental dificulta o processo de monitoramento tecnológico e avaliação normativa, estratégica e de produção da P&D induzidas, nos distintos setores do CEIS.

A PNCTIS é uma política pública setorial única que promove a interface entre o SUS e as outras políticas públicas relacionadas ao desenvolvimento científico, tecnológico e industrial do país. A implementação da PNCTIS está sob a competência da Sctie/MS, que se responsabiliza pela gestão dos programas e projetos relacionados, assim como pela formação das parcerias interinstitucionais estratégicas com os distintos atores do SNI, tais como: agências de fomento, empresas, universidades, FAPs, Ministério da Educação (MEC), Mdic, MCTI, organizações internacionais, entre outros. A Sctie, especialmente por meio do Decit e Deciis, tem desenvolvido e operacionalizado o como fazer (*know how*) a indução à P&D, abordando desde as metodologias de definição de prioridades; a seleção dos projetos; a mobilização de recursos; a formação de PDPs; até alcançar a incorporação das tecnologias prioritárias para o SUS. Desse modo, recomenda-se que todas as demandas das áreas técnicas do MS para atividades de P&D sejam operacionalizadas por intermédio da Sctie, e que sejam registradas, monitoradas e avaliadas por uma base de dados única.

Especificamente sobre as contribuições da PNCTIS, por meio da ação do Decit/Sctie, para o setor de Biotecnologia em saúde, verificou-se, na amostra avaliada, que os mecanismos de fomento nacional e contratações diretas beneficiaram 211 investigadores que coordenaram 268 projetos de P&D em biotecnologia, de 2004 a 2012. Entre esses pesquisadores, 16,5% (35) foram contemplados em mais de uma iniciativa do Decit. Vale ressaltar que desse total de projetos de P&D sobre produtos e processos biológicos, 141 (52,6%) prosseguiram e foram co-financiados até o ano de 2014, principalmente via recursos disponibilizados pelo CNPq, Finep e Capes, conforme as bases de dados consultadas neste estudo (BRASIL, 2013a, 2014a; CNPq, 2014).

Os resultados qualitativos são apresentados nos capítulos seguintes. Esses dados sugerem que a continuidade dos investimentos em projetos prioritários para o SUS depende da movimentação direta dos investigadores para mobilização de recursos, a fim de assegurar a continuidade dos projetos sob sua responsabilidade.

Esses 268 projetos na área de Biotecnologia foram beneficiados com um total de R\$ 168.981.016,60 do orçamento público, sendo que desses R\$ 100.177.859,30 foram provenientes do Decit e R\$ 68.803.157,30 dos parceiros, tais como o MCTI, por meio dos fundos setoriais, Capes/MEC e outras áreas técnicas do MS. Esse resultado aponta a capacidade de atuação do Decit como fundo semente (*seed money*) para a P&D em saúde, pois conseguiu agregar 40,71% dos recursos alocados, a partir da mobilização de parceiros externos ou de outros setores do MS, de modo a orientar a indução do fomento científico e tecnológico com base nas prioridades nacionais definidas participativamente (BRASIL, 2013a, 2014a).

Ao realizar uma análise comparativa dos mecanismos de indução que são objeto deste estudo, observou-se que a PNCTIS facilitou, por intermédio de contratações diretas, um investimento total de R\$ 101.741.772,30 para 121 projetos aprovados de 2004 a 2012 entre as distintas subagendas. Desse montante, 28,45% dos recursos foram alocados para a realização de 17 (14%) projetos de P&D em biotecnologia. O mecanismo de fomento nacional, por sua vez, investiu um total de R\$ 559.240.300,50 nos projetos aprovados no mesmo período, por meio da publicação de 66 editais temáticos nacionais, em cooperação com o CNPq, Finep e Capes. Desse recursos, 25,03% financiaram 251 (13,2%) projetos de P&D em biotecnologia, conforme a tabela 2 (BRASIL, 2013a, 2014a).

Tabela 2 – Análise comparada da indução da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, por meio do mecanismo de fomento nacional e de contratações diretas: panorama geral e contribuições para a P&D em biotecnologia em saúde, por meio dos projetos aprovados pelo Decit e parceiros, no período de 2004 a 2012.

Resultados da indução	Fomento nacional (Editais temáticos nacionais)		Contratações diretas	
	Total da indução	P&D em biotecnologia em saúde	Total da indução	P&D em biotecnologia em saúde
Investimentos em Reais	559.240.300,50	140.027.819,50	101.741.772,30	28.953.197,10
Nº. de projetos	1895	251	121	17
Nº. de editais	66	27	-	-

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).

Esses resultados demonstram a capacidade que poucos projetos na área de Biotecnologia apresentam para mobilizar o financiamento público. Isso pode sinalizar a necessidade da indução nesse campo ser focada em um número reduzido de projetos que recebam um grande aporte de recursos, isso porque a Biotecnologia é um setor que demanda tecnologias de alto valor agregado, como afirmam Gadelha e Maldonado (2008), Guimarães (2013) e Vargas et al. (2012).

Ainda com relação ao mecanismo de fomento nacional, a tabela 3 apresenta os resultados quantitativos da indução por ano. Nessa análise, verificou-se que entre os 27 editais temáticos universais que beneficiaram a P&D em biotecnologia, o ano de 2005 foi o que liderou, representando 26% do número de chamadas públicas que contemplaram projetos nesse campo, por meio da aprovação nos seguintes editais: ‘Alimentação, nutrição e promoção da alimentação e modos de vida saudáveis’; ‘Hanseníase’; ‘Terapia celular – 2005’; ‘Neoplasia’; ‘Bioprodutos’; ‘Saúde mental’ e ‘Assistência farmacêutica’ (BRASIL, 2013a, 2014a).

No ano de 2006, entretanto, concentrou-se a maior quantia de recursos financeiros para a P&D em biotecnologia, mobilizados por meio de editais temáticos, com o lançamento dos seguintes: ‘Rede Nordeste de Biotecnologia (Renorbio)’; ‘Doenças negligenciadas – 2006’; ‘Algas marinhas’; ‘Fármacos, medicamentos, insumos, equipamentos e kits diagnósticos’; e ‘Genética clínica’. Essas iniciativas captaram R\$ 46.022.572,83, representando 32,8% do total de recursos investidos para os projetos de P&D em biotecnologia, por meio do mecanismo de fomento nacional, aprovados no período de 2004 a 2012. Por último, no que se refere ao quantitativo de projetos, o lançamento dos editais ‘Terapia celular-2008’; ‘INCT’; ‘Doenças negligenciadas – 2008’; e ‘Câncer’ aprovaram o maior número de projetos, direcionados para a área de Biotecnologia, correspondendo a 34,2% (86) do total de projetos de P&D nesse campo selecionados no período de 2004 a 2012 com base no mecanismo de fomento nacional (BRASIL, 2013a, 2014a).

Tabela 3 – Distribuição anual dos investimentos em Reais, número de editais temáticos nacionais lançados e de projetos de P&D em biotecnologia em saúde aprovados, pelo Decit e parceiros, no período de 2004 a 2012.

Ano	N.º. de editais temáticos nacionais	N.º. de projetos de P&D em biotecnologia	Investimentos em Reais
2004	4	22	14.496.518,29
2005	7	63	15.195.462,21
2006	5	41	46.022.572,83
2007	2	2	2.888.122,38
2008	4	86	38.300.832,74
2009	2	12	10.935.000,00
2010	1	2	5.480.538,28
2012	2	23	6.708.772,75
Total	27	251	140.027.819,50

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (2014a). Elaboração própria.

Esse comportamento do processo de indução leva a pensar que a aprovação da PNCTIS em julho de 2004, durante a II CNCTIS, movimentou uma pluralidade de atores, especialmente a comunidade científica, gestores de saúde e de CT&I, envolvidos com a P&D em biotecnologia. Conseqüentemente, no ano de 2005, houve um intenso esforço do Decit para o lançamento dos editais temáticos de abrangência nacional, posicionando o MS como uma nova liderança no fomento à P&D em saúde no país, no decorrer do primeiro ano de implementação da PNCTIS.

Ao longo dos anos, a demanda por atender às 24 subagendas da ANPPS pode ter ocasionado a pulverização dos recursos financeiros entre as distintas áreas. Mesmo assim, durante o marco temporal abordado neste estudo, verificou-se que nos anos de 2005, 2006 e 2008, houve uma concentração de 75,7% do total de projetos de P&D em biotecnologia aprovados. Ao cruzar esse dado com os editais nacionais publicados especificamente nesses anos, constatou-se a relevante contribuição das chamadas públicas de ‘Terapia celular’ e de ‘Doenças negligenciadas’ lançadas, nesses períodos, para o fomento do novo paradigma tecnológico em saúde baseado na bioeconomia, conforme no quadro 3 (BRASIL, 2013a, 2014a).

Quadro 3 – Detalhamento dos editais temáticos nacionais lançados de 2004 a 2012, pelo mecanismo de fomento nacional, que aprovaram projetos de P&D em biotecnologia, por meio da ação do Decit/Scie/MS e parceiros.

Ano	Editais temáticos nacionais	Total de recursos por edital em Reais	Recursos para P&D em biotecnologia	Total de projetos por edital	Nº. de projetos de P&D biotecnologia	Parceiro administrativo	Parceiro orçamentário
2004	Terapia celular – Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiopatias (EMTCC)	13.421.000,00	12.739.000,00	5	4	Finep	Não se aplica
2004	Violência, acidentes e traumas	5097.950,39	1.016.953,29	61	10	CNPq	CT-Saúde/MCTI
2004	Hantavirose e outras viroses causadas por vírus de RNA encapsulado	2.739.467,95	620.565,00	28	6	CNPq	SVS/MS
2004	Alimentação e nutrição	4.337.162,22	120.000,00	85	2	CNPq	CT-Saúde/MCTI
2005	Alimentação, nutrição e promoção da alimentação e modos de vida saudáveis	4.943.444,38	40.000,00	97	1	CNPq	Coordenação de Alimentação e Nutrição (CGPAN/MS)
2005	Hanseníase	2.479.395,32	168.000,00	37	2	CNPq	Não se aplica
2005	Terapia celular	10.527.536,92	10.360.407,74	45	44	CNPq	CT-Biotecnologia/MCTI
2005	Neoplasia	3.646.295,17	700.000,00	79	8	CNPq	CT-Saúde/MCTI e SAS/MS
2005	Bioprodutos	6.934.529,54	3.244.544,78	8	3	Finep	CT-Saúde/MCTI
2005	Saúde mental	5.135.120,6	330.921,69	22	1	CNPq	CT-Saúde/MCTI
2005	Assistência farmacêutica	3.841.370,72	351.588,00	70	4	CNPq	CT-Saúde/ MCTI
2006	Rede Nordeste de Biotecnologia (Renorbio)	10.847.082,46	7.387.626,98	16	11	CNPq	CT-Saúde e CT-Infra/MCTI
2006	Doenças negligenciadas	22.200.000,00	2.200.214,90	82	7	CNPq	Não se aplica
2006	Algas marinhas	2.999.999,99	2.999.999,99	4	4	CNPq	CT-Saúde/ MCTI

2006	Fármacos, medicamentos, insumos, equipamentos e kits diagnósticos	47.056.667,93	32.078.100,96	24	14	Finep	CT-Saúde e CT-Infra/ MCTI
2006	Genética clínica	2.006.630,00	1.356.630,00	8	5	CNPq	Não se aplica
2007	Chamada pública- Desenvolvimento do fator VIII	2.787.122,38	2.787.122,38	1	1	FINEP	CT-Saúde/ MCTI
2007	Saúde da mulher	6.160.933,00	101.000,00	47	1	CNPq	CT-Saúde/ MCTI
2008	Terapia celular	11.541.400,15	11.541.400,15	52	52	CNPq	CT-Saúde/ MCTI
2008	INCT	40.500.000,00	20.993.452,64	9	4	CNPq	CT-Saúde/ MCTI
2008	Doenças negligenciadas	16.767.000,98	5.498.327,91	58	28	CNPq	CT-Saúde/ MCTI
2008	Câncer	4492.476,94	267.652,04	19	2	CNPq	CT-Saúde/ MCTI
2009	Anticorpos monoclonais	5.457.000,00	5.457.000,00	1	1	CNPq	Fundos Setoriais/ MCTI
2009	Pós-Doc SUS	14.940.000,00	5.478.000,00	30	11	Capes/MEC	Capes/ MEC
2010	Pesquisa clínica – produtos estratégicos para o SUS	8.717.825,08	5.480.538,28	3	2	CNPq	CT-Saúde/ MCTI, SAS/ MS e Sctie/MS
2012	Pesquisa translacional em terapia celular	10.000.000,00	5.951.340,26	30	20	CNPq	Não se aplica
2012	Doenças negligenciadas	17.990.854,28	757.432,49	76	3	CNPq	Não se aplica
Total		287.568.266,40	140.027.819,50	997	251	-	-

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).

Foi observado também na análise estratégica do fomento nacional, que entre os 27 editais temáticos, apresentados no quadro 3, que apoiaram a P&D em biotecnologia, a chamada pública de ‘Pesquisa clínica – produtos estratégicos para o SUS’, lançada em 2010, avançou na perspectiva de orientar o fomento a poucos projetos, no máximo 3, com maior envergadura no aporte de recursos (BRASIL, 2013a, 2014a). Além disso, esse edital induziu a formação de parcerias público-privadas (PPPs), tornando obrigatória a participação financeira das empresas a depender do seu porte (CNPq, 2010).

De acordo com o faturamento anual, esse edital classificou as empresas em porte e definiu o percentual mínimo de contrapartida sobre o valor total solicitado por projetos. Coube às empresas micro e de pequeno porte, que tem um faturamento anual de até R\$ 2.400.000,00, uma contrapartida de 5%; às empresas pequenas (R\$ 2.400.001,00 a R\$ 16.000.000,00 de faturamento/ano) 10%; às empresas de médio porte (R\$ 16.000.001,00 a R\$ 90.000.000,00 de faturamento/ano) 50%; e às empresas de médio-grande e grande porte, que apresentam um faturamento anual maior que R\$ 90.000.000,00, agregar um investimento equivalente ao valor total (100%) solicitado na proposta submetida ao edital (CNPq, 2010).

Essa iniciativa promoveu, portanto, um envolvimento do setor empresarial em atividades de P&D de produtos estratégicos, definidos na Portaria nº. 1.284 de 2010. No entanto, a duração prevista para cada projeto ainda é bianual. Vale ressaltar, que dos três projetos aprovados, dois apresentavam os biofármacos como objeto central da P&D (BRASIL, 2013a, 2014a). Esse modelo de edital nacional pode ser estratégico para ampliar o envolvimento da indústria, bem como promover o desenvolvimento de produtos prioritários para o SUS, por rota tecnológica, que demandam uma grande quantia de recursos. Trata-se de um avanço no processo de indução à P&D, que ainda não tinha sido implementada no momento em que o MS liderou a definição da primeira lista de produtos estratégicos para o SUS, publicada na Portaria nº. 978 de 2008.

Em síntese, o mecanismo de fomento nacional teve um importante papel no incentivo de 251 atividades de P&D em biotecnologia no país, mobilizando R\$ 140.027.819,50. No entanto, o exercício de estimativa da média de recursos destinados por projeto bianual é de apenas R\$ 1.145.690,3 (BRASIL, 2013a, 2014a). Trata-se de um valor ainda muito baixo, desproporcional para a tecnologia de alto valor agregado que esse setor demanda, assim como a relevância da Biotecnologia em saúde como uma prioridade estratégica para a agenda sanitária e de desenvolvimento tecnológico do país. Recomenda-se, portanto, que os projetos financiados na área de Biotecnologia, por meio do fomento nacional, tenham uma maior durabilidade de modo a assegurar a continuidade do investimento, superando o modelo de indução fragmentado

e pulverizado no qual a responsabilidade pela mobilização dos recursos concentra-se no pesquisador.

No que se refere à cooperação internacional no âmbito da P&D em biotecnologia, a PNCTIS, por meio dos mecanismos de fomento nacional e contratações diretas, colaborou para o estabelecimento de parcerias dos centros de pesquisa do Brasil com doze universidades estrangeiras, quatro institutos de pesquisa internacionais. Além disso, favoreceu a articulação do país com três iniciativas internacionais, conforme o quadro a seguir (BRASIL, 2013a; CNPq, 2014).

Quadro 4 – Instituições internacionais parceiras na execução dos projetos de P&D em biotecnologia, aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio do mecanismo de fomento nacional e de contratações diretas, no período de 2004 a 2012.

Universidades	Institutos	Outras iniciativas internacionais
<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Medical Research Council, para el Desarrollo;</i> 2. <i>Université Catholique Louvain (Bélgica);</i> 3. <i>Universidad Nacional de Rosario (Argentina);</i> 4. <i>University of Bits Pilani, Dubai);</i> 5. <i>University of California (Estados Unidos da América, EUA);</i> 6. <i>Virginia Commonwealth Institute (EUA);</i> 7. <i>Colorado State University (EUA);</i> 8. <i>University of Massachusetts Medical School (EUA);</i> 9. <i>Harvard Medical School (EUA)</i> 10. <i>Yale School of Medicine and Public Health (EUA);</i> 11. <i>New York University School of Medicine (EUA);</i> 12. <i>University of Maryland (EUA);</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Ludwig Institute of Cancer Research (EUA),</i> 2. <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases (EUA);</i> 3. <i>Institute of Physiology and Biophysics (Uzbekistan);</i> 4. <i>Weizmann Institute of Science (Israel).</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Singapore Immunology Network (Singapura);</i> 2. <i>Global Alliance for Vaccines and Immunization (Gavi);</i> 3. <i>Programa Ibero-Americano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo.</i>

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013A) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

Na análise do sistema nacional de CT&I, Noronha et al. (2009) constataram que a cooperação entre pesquisadores brasileiros e estrangeiros tem se ampliado desde a década de 1990, afirmando que esse comportamento pode ser atribuído à consolidação da ciência brasileira e a formação de redes nacionais de pesquisa. Esta ainda é uma estratégia relativamente nova na produção científica e tecnológica do país, mas apresenta um potencial de otimizar as capacidades nacionais de P&D nos distintos setores, como no de Biotecnologia. Nesse âmbito, o Plano Nacional de Pós-Graduação tem contribuído para induzir a cooperação científico e tecnológica em âmbito internacional, sendo essa ação considerada como prioritária para a formação de pesquisadores na área de Biotecnologia, no período de 2011 a 2020 (BRASIL, 2010d, 2010e).

Além disso, o governo tem induzido também a implantação no Brasil de instituições estratégicas para a realização de P&D, transferência tecnológica, cooperação internacional e formação de pesquisadores no campo da Biotecnologia em saúde, como é o caso do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (CDTS/Fiocruz). Este já surge desde sua concepção com uma projeção internacional, articulado com atores públicos e privados que atuam no cenário mundial. Contribui também, em nível nacional, para a articulação de redes de pesquisa e a implementação de iniciativas estratégicas na área de CT&IS, ao vincular em sua estrutura o INCT de Inovação em Doenças Negligenciadas (INCT-IDN) e ao participar da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), por exemplo (FIOCRUZ, 2015; BRASIL, 2011c; COSTA; MOREL; BUSS, 2005).

É importante mencionar também que até recentemente o mecanismo de financiamento adotado pelas agências de fomento do Brasil centravam-se no pesquisador, como unidade básica da organização científica. Nesse sistema, havia poucos incentivos ao desenvolvimento de projetos complexos, envolvendo diferentes instituições interdependentes, utilizando uma cooperação em rede de pesquisa. O primeiro projeto em escala nacional a utilizar o trabalho em rede foi promovido pela Fapesp para o sequenciamento da *Xylella fastidiosa*, em 2000, envolvendo cerca de 30 grupos de pesquisa da área de Biotecnologia em saúde (NORONHA et al., 2009).

Institucionalmente, oito redes de pesquisa estão sob a responsabilidade direta do Decit (BRASIL, 2014a), sendo elas: a ‘Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose’; a ‘Rede Nacional de Pesquisa Clínica’ (RNPC); a ‘Rebrats’; a ‘Rede Brasileira de Pesquisa sobre o Câncer’; a ‘Rede Nacional de Terapia Celular’ (RNTC); a ‘Rede Malária’; a ‘Rede Dengue’ e a ‘Rede Nacional de Pesquisa em Doenças Negligenciadas’. Em uma visão mais ampliada, verifica-se que, por meio da avaliação estratégica da amostra deste estudo, a indução à P&D,

liderada pelo Decit, contribuiu para a implementação ou consolidação de 34 redes de pesquisa nas áreas prioritárias de biotecnologia investigadas. Entre essas, apenas a RNTC já está incluída na agenda de prioridades do Decit, conforme o quadro a seguir (BRASIL, 2013a; CNPq, 2014).

Quadro 5 – Redes apoiadas, por meio dos mecanismos de fomento nacional e contratação direta, nos projetos de P&D em biotecnologia, aprovados pelo Decit e parceiros, no período de 2004 a 2012.

<ol style="list-style-type: none"> 1. Rede Nacional de Terapia Celular (RNTC) 2. Rede de Nanotecnologia Molecular e de Interfaces (Renami), 3. Renorbio 4. Rede de Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologia (SisNano) 5. Rede para a Investigação do Potencial Terapêutico de Células-Tronco Multi e Pluripotentes em Doenças Renais 6. Rede Gaúcha de Células-Tronco e Terapia Celular 7. Rede de Terapia Gênica 8. Redes Cooperativas em Nanociência e Nanotecnologia 9. Rede Goiana de Pesquisa em Revestimentos Inovadores para Dispositivos Médicos 10. Rede de Estudos das Células-Tronco Neurais e Nichos Neurogênicos (RECTNiNe) 11. Rede Brasileira para Análise da Instabilidade de Células-Tronco Mesenquimais 	<ol style="list-style-type: none"> 12. Rede de Antígenos Recombinantes para Desenvolvimento de Vacinas e Métodos Diagnóstico (Rede AgR) 13. Rede Temática Sulamericana para o Estudo das Células Glias e Patologias Associadas 14. Rede de Pesquisa em Doenças Cerebrais 15. Rede Nacional de Fatores Plasmáticos 16. Rede de Laboratórios de Sangue e Hemoderivados 17. Rede de Laboratórios 18. Rede Iberoamericana de Biofabricação 19. Rede de Cooperação Nacional em Engenharia de Plasma 20. Rede Interinstitucional de Algas de Bentônicas 21. Rede de Pesquisa de Compostos Químicos Vegetais para Controle de Malária 	<ol style="list-style-type: none"> 22. Rede de Bioensaios Farmacológicos 23. Rede de Pesquisa em Doenças Infecciosas Humanas e Animais no estado de Minas Gerais 24. Rede Acadêmica de Pesquisa sobre o Câncer 25. Rede Mineira de Biomoléculas: estrutura e função de antígenos de parasitos e toxinas de animais 26. Rede de Pesquisa Internacional em Vacinas de Malária 27. Rede Paraense de Malária 28. Red de Epidemiología Molecular de la Tuberculosis Multirresistente en Iberoamérica 29. Rede de Pesquisa para Avaliação de Protótipo de Teste Rápido 30. Rede Pronex em Dengue 31. Rede de Centros de Recursos Biológicos para Avaliação da Conformidade de Material Biológico e da Modernização de Serviços Tecnológicos da Fiocruz 32. Rede Nordeste para produção de biossensores 33. Rede Nordeste para Diagnóstico em Saúde 34. Rede Internacional de Doações de Equipamentos Científicos para Países em Desenvolvimento
--	--	--

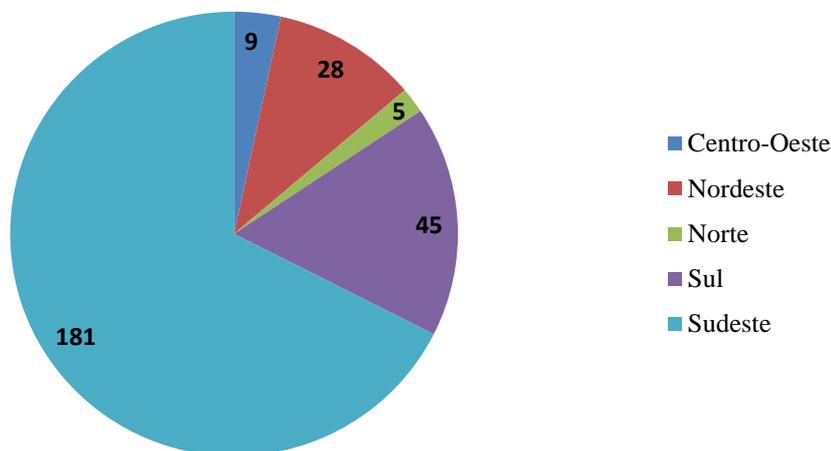
Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

A implementação e consolidação dessas redes na área de Biotecnologia em saúde pode ser estratégico para envolver instituições e pesquisadores engajados nesse campo das distintas regiões do país. De acordo com Guimarães (2011), a concentração de cursos de pós-graduação, dos centros de pesquisa de excelência do país e das empresas nos estados de São Paulo (SP), Rio de Janeiro (RJ) e Minas Gerais (MG) tem repercutido no direcionamento do financiamento governamental destinado ao fomento científico e tecnológico para a região sudeste do Brasil. No estudo sobre o fluxo de recursos do MS para a P&D em saúde, no período de 2003 a 2005, do total de R\$ 410 milhões investidos nesse período, a região sudeste mobilizou 72,5% dos recursos, seguida da nordeste que se beneficiou com 12,6% dos investimentos (SILVA; CAETANO, 2011).

Esse cenário também foi constatado na indução promovida pelo Decit e parceiros no âmbito da Biotecnologia, por meio do mecanismo de fomento nacional e contratações diretas. Dos 268 projetos de P&D em biotecnologia aprovados, de 2004 a 2012, 67,5% eram de instituições proponentes localizadas na região sudeste do país, estando 34% (91) dessas no estado de SP, conforme o gráfico 1 e a tabela 4, respectivamente. Entretanto, em segundo lugar posicionou-se a região sul, sob a liderança da comunidade científica do estado do Rio Grande do Sul (RS), e em terceira posição a região nordeste, principalmente, devido à atuação dos pesquisadores dos estados de Pernambuco (PE) e Bahia (BA)²⁷ (BRASIL, 2013a).

²⁷ Em alguns editais temáticos nacionais, como, por exemplo, os de 'Doenças negligenciadas' foi assegurado uma reserva de no mínimo 30% do total de recursos da chamada pública para apoiar as propostas aprovadas, que foram submetidas por pesquisadores vinculados a instituições localizadas nas regiões norte, nordeste e centro-oeste.

Gráfico 1 – Distribuição quantitativa do número de projetos de P&D em biotecnologia em saúde por região do Brasil, aprovados pelo Decit/Scie/MS e parceiros, por meio do fomento nacional e contratações diretas, no período de 2004 a 2012.



Fonte: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a). Elaboração própria.

Ao analisar a concentração do quantitativo de projetos de P&D de cada área da Biotecnologia por estado brasileiro, verificou-se que a liderança da comunidade científica de São Paulo na mobilização dos recursos nas áreas de terapia celular com o uso de células-tronco, biomateriais, biofármacos, vacinas e hemoderivados. Esse comportamento pode ser atribuído ao importante papel dos centros universitários nesses campos do conhecimento, como a atuação da Universidade de São Paulo (USP), Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Universidade Estadual de São Paulo (Unesp) e Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Além disso, devido à forte atuação da Fapesp, do Instituto Butantan e à capacidade do parque tecnológico instalado no estado de SP (TORRES-FREIRE, GOLGER, CALLIL, 2014).

Com relação aos kits diagnósticos, observou-se a concentração dos projetos no estado do Rio de Janeiro, que pode ser atribuído à atuação das unidades da Fiocruz na P&D sobre essa tecnologia. Na amostra avaliada, foram identificados 47 projetos relacionados ao desenvolvimento de testes de diagnóstico *in vitro*. Desse total, a Fiocruz foi a instituição que liderou, tendo o maior número de propostas aprovadas, com 12 projetos de P&D nessa área beneficiados com o financiamento dos editais temáticos nacionais ou contratações diretas (BRASIL, 2013a).

Tabela 4 – Distribuição quantitativa dos projetos de P&D, por área da Biotecnologia e por unidade federada do Brasil, aprovados pelo Decit/Scie/MS e parceiros, por meio do fomento nacional e das contratações diretas, no período de 2004 a 2012.

Região/ UF	Terapia Celular	Biomaterial	Biofármacos	Vacinas	Kit Diagnóstico	Hemoderivados	Total por UF
<u>Nordeste</u>							
CE	0	0	4	0	1	0	5
PB	0	0	2	0	0	0	2
PE	2	0	2	2	2	0	8
PI	0	0	1	0	0	0	1
RN	0	4	0	0	0	0	4
<u>Centro-Oeste</u>							
DF	0	0	1	0	2	1	4
GO	1	0	3	0	1	0	5
<u>Norte</u>							
PA	1	0	3	0	1	0	5
<u>Sudeste</u>							
MG	5	4	9	1	4	0	23
RJ	39	2	11	3	11	1	67
SP	50	5	18	5	10	3	91
<u>Sul</u>							
PR	6	0	2	1	5	0	14
SC	3	1	0	1	0	0	5
RS	11	2	3	2	8	0	26
Total	121	18	60	17	47	5	268

Fonte: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a). Elaboração própria.

Esses dados apresentam a participação de instituições de pesquisa de 15 estados brasileiros, envolvidos com P&D em biotecnologia, nos editais temáticos nacionais e contratações diretas, implementadas pela PNCTIS, de 2004 a 2012. Esse contexto sinaliza a importância de se promover também a transferência de conhecimentos entre o ambiente científico e o setor empresarial.

Webster e Etzkowitz (1991) e Dagnino (2003), reforçam a necessidade de se ampliar as relações entre universidade e empresa (U-E), enfatizando que o Estado pode ser um importante indutor desse processo. Do lado das empresas, as principais razões para fortalecer a parceria com a universidade seriam as seguintes:

- o custo crescente da pesquisa associada ao desenvolvimento de produtos e serviços necessários para assegurar posições de liderança em um mercado competitivo;

- a necessidade de compartilhar o custo e o risco das atividades de P&D com outras instituições que dispõem de suporte financeiro governamental;
- o elevado ritmo de introdução de inovações no complexo industrial e a redução do intervalo de tempo que decorre entre a obtenção dos primeiros resultados de pesquisa e sua aplicação.

Por outro lado, esses autores destacam como motivações principais na perspectiva das universidades as seguintes:

- a competição crescente para obtenção de recursos públicos para a pesquisa nos mecanismos disponíveis pelas agências de fomento e encomendas diretas.
- a necessidade de ampliar os recursos para as atividades de P&D realizadas nas universidades.
- os investimentos do setor privado nas universidades podem contribuir para a continuidade do financiamento em projetos estratégicos e potencializar aplicação dos resultados alcançados na produção industrial;
- o interesse da comunidade científica em legitimar seu trabalho junto à sociedade e às políticas públicas.

A literatura científica sugere que internacionalmente a lei americana de inovação, o *Bayh-Dole Act*, publicado em 1980, estimulou a produção de patentes em universidades que receberam recursos de fundos do governo americano. O *Bayh-Dole Act* regulou também que o produto da exploração econômica da patente pelo instituto de pesquisa responsável deve servir de fonte de financiamento para as atividades de P&D e de educação da própria instituição geradora do conhecimento protegido (CRUZ; SOUZA, 2014).

No Brasil, o marco legal de referência para a parceria U-E consiste na Lei de Inovação, que completou dez anos em 2014²⁸. Esse marco regulatório nacional objetiva estimular no país o desenvolvimento de atividades de P&D nas universidades, assim como a parceria entre o mundo acadêmico e o empresarial. A Lei de Inovação busca facilitar a transferência tecnológica entre universidades e empresas, ao assegurar o direito de licenciar a produção de patentes e de inovação, afirmam esses autores.

Nesse cenário, Brito et al. (2012) enfatizam que as PPPs, especialmente U-E, assumem particular importância na área de saúde, pois dinamizam o CEIS ao minimizar os custos

²⁸ Lei nº. 10.973 de 2004.

operacionais da P&D e o tempo de desenvolvimento de produtos e processos estratégicos para o SUS. Além disso, o Brasil apresenta em distintas áreas da saúde, excelência científica, com ampla produção do conhecimento, podendo potencializar o fortalecimento da capacidade inovativa das empresas, desde que se estabeleça a articulação entre U-E. Nessa perspectiva, observa-se a relevância de se compreender as contribuições das universidades brasileiras para a PD&I, a fim de orientar a indução dessas parcerias em um determinado setor, como o de Biotecnologia.

De acordo com Vargas et al. (2012), no Brasil, o número de grupos de pesquisa em saúde registrados no Diretório do CNPq que informou a existência de relacionamentos com o setor empresarial, entre 2002 e 2010, aumentou de 274 para 879 grupos, correspondendo a um crescimento de 221%. De acordo com Torres-Freire, Golgher e Callil (2014), dos 42.830 novos pesquisadores formados com o título de mestrado em 2011 no Brasil, 22% eram das ciências biológicas e da saúde. Dos 12.217 novos doutores titulados em 2011 no país, 30% eram também dessas áreas do conhecimento. É recente, a inserção da Biotecnologia como área de conhecimento específica dos programas de pós-graduação no país. Esses autores apresentam dados relevantes, porém ainda agregados sobre a formação científica no campo da Biotecnologia. Destacam que o número de mestres e doutores em Biotecnologia e em Engenharia Biomédica já alcançava 3.281 pesquisadores em 2011, o que representava 1,5% do total do Brasil, conforme o banco de dados da Capes.

Esse cenário pode ser reflexo das ações governamentais que têm fomentado, especialmente, desde o ano 2000, uma maior participação de empresas na P&D de produtos e processos biológicos. Na prática, o que se observa é um campo promissor e repleto de oportunidades ainda pouco explorado pelo capital privado. Esse fenômeno pode ser parcialmente explicado pela multidisciplinaridade, complexidade e transversalidade das aplicações da Biotecnologia, que apresenta interface com distintos setores da indústria, implicando também no envolvimento de outras áreas do conhecimento. Dada a impossibilidade de apenas um ator, no caso, o Estado, induzir todo o SNI, as atividades biotecnológicas demandam o desenvolvimento de redes de relações entre governo, empresas, universidades, centros de pesquisa e laboratórios públicos e privados (ABDI; CGEE, 2009a). De acordo com Rezai et al. (2008), as atividades de P&D em biotecnologia em saúde no Brasil concentram-se em 19 empresas e 5 centros de pesquisa, conforme apresentado no quadro 6.

Quadro 6 - Principais empresas brasileiras e institutos de pesquisa públicos atuantes na área de Biotecnologia para a saúde humana.

Natureza da instituição	Descrição
Pequenas e médias empresas inovadoras	Aché Laboratórios Farmacêuticos; Biogene; Biolab Sanus Farmacêutica; Coinfar; Eurofarma Laboratórios; FK Biotecnologia; Hebron Farmacêutica; Katal Biotecnológica; Labtest Diagnóstica; Nortec Química; Pele Nova Biotecnologia; Recepta Biopharma; Silvestre Laboratórios; União Química Farmacêutica Nacional.
Empresas de serviços	Biocancer; BIOMM; Cryopax Criobiologia; Intriials Clinical Research; Scylla Bioinformática.
Institutos de pesquisa públicos	Instituto Butantan; Hemobrás; Bio-Manguinhos/Fiocruz; Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos); e outras unidades de P&D da Fiocruz.
Total	19 empresas e 5 institutos de pesquisa públicos

Fontes: adaptado de Rezai et al. (2008); ABDI, CGEE (2009a).

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2013) realizou a Pesquisa de Inovação, denominada de Pintec 2011, que avaliou a dinâmica inovativa no Brasil entre 2009 e 2011, abordando os distintos setores da indústria. Os resultados constatados expressam que, nesse período, 1.820 empresas declararam ter realizado alguma atividade relacionada ao uso, produção e/ou P&D em biotecnologia. Entre essas empresas, a maior parte foi usuária de produtos ou processos biotecnológicos, representando 79,8%, as outras 28,8% foram produtoras de biotecnologias e 11,8% realizaram atividades de P&D nesse campo. A taxa de inovação foi de 63,3% em biotecnologia, nesse período, entre essas indústrias.

Nesse cenário, observa-se que a difusão das biotecnologias nas empresas está bastante associada a um processo de aprendizado pelo uso, uma vez que a maioria dessas empresas é usuária dessas tecnologias emergentes, ao mesmo tempo em que uma pequena parcela caracteriza-se como produtora de biotecnologia. De qualquer forma, verificam-se esforços de aprendizagem tanto no processo produtivo, sobretudo nas empresas que realizam atividades em biotecnologias, como pelos mecanismos tradicionais de P&D (IBGE, 2013).

Especificamente com relação à variável ‘fabricação de produtos farmoquímicos e farmacêuticos’, a Pintec 2011 mapeou um total de 458 empresas dedicadas a essas atividades, sendo que 247 declararam ter realizado alguma inovação de produto ou processo. Desse

montante, 74 empresas realizam atividades de biotecnologia, sendo 50 inovadoras e 28 responsáveis por atividades de P&D (IBGE, 2013).

O estudo da Associação Brasileira de Biotecnologia (BRBIOTEC) constatou que, em 2011, o Brasil já apresentava 237 empresas de Biotecnologia, sendo que 53% (125) dessas dedicavam-se à área de saúde humana e desenvolvimento de insumos estratégicos à saúde, com destaque aos reagentes para kits diagnóstico. A maioria era financiada por capital nacional. Cerca de 79% dessas empresas utilizavam recursos públicos para a P&D, 61 % recebiam algum financiamento da Finep, 40% de programas do CNPq e 44% de FAPs. Esses dados sugerem a dependência das empresas que realizam atividade biotecnológica em saúde no país com relação aos financiamentos realizados, por meio das agências de fomento (TORRES-FREIRE; GOLGHER; CALLIL, 2014; BIANCHI, 2012).

A estrutura da indústria de Biotecnologia para saúde humana no país apresentou a presença de três atores centrais: as empresas biotecnológicas; as empresas farmacêuticas que atuam na P&D e produção de medicamentos biológicos; e os institutos públicos de pesquisa e produção. Trata-se de um setor do CEIS que demanda um vínculo estreito com universidades, centros de pesquisas ou empresas incubadoras (BIANCHI, 2012).

Esse número ainda é pouco expressivo ao comparar com os países líderes na P&D em biotecnologia. De acordo com as análises comparativas da OCDE (2013), realizadas em 2011, 28 países estão incluídos no *ranking* dos mais atuantes no avanço científico e tecnológico nessa área. O Brasil não consta entre esses. Os EUA, a Espanha e a França são os países que lideram nessa ordem com relação ao critério de número de empresas atuantes na P&D de biotecnologia, apresentando as seguintes quantidades: 7.970; 3.025; e 1.481, respectivamente.

Sobre o investimento da P&D em biotecnologia no setor privado, as empresas americanas, seguidas das francesas e japonesas foram as mais beneficiadas com aporte de recursos. Os EUA financiaram em 2011, aproximadamente, US\$ 27.374 bilhões em P&D em biotecnologia. Com relação ao investimento em P&D em biotecnologia no setor público e na educação em nível superior no ano de 2011, a Alemanha liderou com a alocação de US\$ 5.972 bilhões; a segunda posição foi da Coreia com US\$ 2.468 bilhões; e a Espanha em terceiro lugar, com um investimento de US\$ 1.346 (OCDE, 2013). É importante ressaltar que esses dados apresentam um panorama geral do setor de Biotecnologia que favorece uma compreensão mais ampliada do setor mundialmente. No entanto, não foram identificados dados desagregados relacionados à P&D em biotecnologia em saúde.

Frente a esse contexto, é fundamental conhecer a capacidade de P&D das universidades brasileiras e as parcerias em andamento, a fim de orientar futuras estratégias de indução para o

fortalecimento de PPPs no país. Guimarães (2013) contribui também para esse debate, afirmando que as relações entre grupos de pesquisa e empresas tem crescido no Brasil. Entretanto, verificou que essa parceria ainda se concentra nos projetos que envolvem tecnologias de média e baixa intensidade. A indústria da saúde ainda não se encontra entre as campeãs na interação com as universidades. A P&D em biotecnologia envolve especialmente atividades genômicas e pós-genômicas no campo da biologia molecular, o que demanda atividades de alta tecnologia.

A maioria das despesas realizadas no Brasil declaradas por empresas farmacêuticas transnacionais correspondem a ensaios clínicos em fases III e IV, que não contam com a participação de grupos de pesquisa da área básica. Além disso, nesses testes, os pesquisadores clínicos brasileiros usualmente têm que aderir a protocolos de investigação elaborados no exterior (GUIMARÃES, 2013).

A análise estratégica da amostra deste estudo avaliada identificou que a PNCTIS promoveu 21 parcerias entre universidades ou institutos de pesquisa com empresas. Essa cooperação envolveu 33 empresas na execução de um conjunto de projetos aprovados na área de Biotecnologia, por meio do fomento nacional ou contratação direta de 2004 a 2012, conforme o quadro 7 (BRASIL, 2013a; CNPq, 2014). Nos capítulos seguintes são apresentados os dados qualitativos sobre as parcerias estabelecidas por objeto de P&D correspondentes a cada área da Biotecnologia avaliadas neste estudo.

Quadro 7 – Parcerias entre universidades ou centros de pesquisa e empresas atuantes nos projetos de P&D em biotecnologia em saúde, aprovados pelo Decit/Scite/MS e parceiros, por meio dos mecanismos de fomento nacional e contratação direta, entre 2004 e 2012.

<ul style="list-style-type: none"> • Fiocruz e Consultoria, Desenvolvimento e Comercialização de Produtos Biotecnológicos S.A; • Centro de Pesquisa René-Rachou (CPqRR/Fiocruz) e Hertape-Calier; • Fiocruz e Bionext Produtos Biotecnológicos Ltda.; • Fiocruz e Imunoscan Engenharia Molecular Ltda.; • Instituto de Genética e Bioquímica da Universidade Federal de Uberlândia (Ingeb/UFU), Fiocruz, Imunoscan, Diamed Latino America S. A. e Biogenetics Tecnologia Molecular Ltda e Vallée-Matriz; • Unicamp e Aché; 	<ul style="list-style-type: none"> • Unesp e Aspen; • Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e Cristália; • Universidade Federal da Paraíba (UFPB) e Água de Rabelo, Hebron e Eurofarma; • Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e Nano Endoluminal e Olsen; • UFSC e Medic Formula Farmácia de Manipulação Ltda., Naturama Indústria e Comércio de Produtos Agropecuários Ltda; • Universidade Federal de Goiás (UFG) e Equiplax, TKS farmacêutica e Halex Istar; • Instituto Butantan e PR&D/Recepta Biopharma; • Unifep e Kin Master Produtos Químicos Ltda.; • Instituto do Coração (Incor) e Scitech Produtos Médicos Ltda., Inovatech Ltda. e Sahajanand Medical Technologies; 	<ul style="list-style-type: none"> • Universidade de Mogi das Cruzes (UMC) e Simbios Produtos Biotecnológicos Ltda.; • Pontifícia Universidade Católica (PUC/RS) e Bioshop e Intercientífica; • Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde (Fepps/SES-RS) e Biodevices Indústria e Comércio Ltda.; • Universidade Federal de Viçosa (UFV) e Nutricell Nutrientes Celulares e Tecnopec/União Química Farmacêutica Nacional S.A.; • Universidade Luterana do Brasil (Ulbra) e Simbios Produtos Biotecnológicos Ltda. e Internacional Científica Ltda.; e • Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e GlaxoSmithKline (GSK), Quibasa, Pharmaxis.
--	--	--

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

Verifica-se, portanto, que a PNCTIS contribuiu para aproximar a produção científica da produção tecnológica. Esse resultado está de acordo com os argumentos de Dagnino (2003). Para esse autor, o Estado precisa mobilizar as empresas públicas e privadas e promover incentivos para a cooperação entre U-E. Esse esforço pode contribuir para substituir o modelo linear, centrado na universidade, por um modelo orientado pela convergência das demandas governamentais, empresariais e da comunidade científica, que seja “capaz de transformar *papers* em patentes” (DAGNINO, 2003 p.299).

Os países em desenvolvimento têm aumentado gradativamente sua participação na produção científica nas distintas áreas do conhecimento. Em 2002, esse grupo de países respondia por apenas 15% da produção científica mundial, ao passo que, em 2011, alcançou cerca de 40%. É importante mencionar que o crescimento anual da produção científica dos países em desenvolvimento tem alcançado uma margem de 15%, enquanto essa taxa de incremento corresponde, globalmente, a aproximadamente 6% ao ano (HUGGETT, 2013).

O *SIR World Report* de 2012 apresentou um *ranking* das 3.290 instituições de pesquisa de 106 países. Nessa classificação, o Brasil apresentou-se na 10ª posição no que se refere à produção científica. Conforme a base de dados da *Scopus*, em 2011, foi publicado um total de 2.062.532 de artigos científicos no mundo. Desse montante, o Brasil contribuiu com 46.933 artigos publicados no ano de 2011, o que representou 2,3% do total da produção científica mundial (TORRES-FREIRE; GOLGHER; CALLIL, 2014).

Apenas sete universidades públicas brasileiras responderam por, aproximadamente, 60% das publicações científicas em periódicos internacionais. A USP apresentou-se na liderança, sendo responsável por cerca de um quarto desse percentual. Há também uma expressiva participação do Brasil na publicação de artigos relacionados às áreas de Saúde Humana e Biotecnologia. Entre as onze áreas do conhecimento que o país apresenta maior participação na publicação de artigos indexados, contribuindo para a produção científica mundial no período de 2004 a 2009, sete estão relacionadas à produção científica sobre Saúde Humana e Biotecnologia (TORRES-FREIRE; GOLGHER; CALLIL, 2014).

Especificamente sobre as distintas áreas da Biotecnologia, os EUA é o país que lidera na produção científica. Para a realização das análises prospectivas, a ABDI e CGEE (2009b) mapearam a produção científica dos distintos campos da Biotecnologia, apresentando a posição do Brasil. O quadro 8 sistematiza os resultados alcançados sobre o período de 1998 a 2007.

Quadro 8 – Produção científica brasileira, em comparação com outros países, por área de fronteira da Biotecnologia, no período 1998-2007.

Biotecnologia	Produção científica			
	Áreas de fronteira	Quantidade	Ano de maior quantidade	País líder e % de participação
Genômica, pós-genômica e proteômica	14.178	2006	EUA (43,3%)	21
Farmacogenética	1.103	2007	EUA (44,2%)	18
Função gênica, elementos regulatórios e terapia gênica	3.879	2007	EUA (49,7%)	24
Terapia celular com o uso de células-tronco	14.984	2007	EUA (38,4%)	29
Clonagem e função heteróloga de proteínas	18.804	1998	EUA (35,0%)	19
Nanobiotecnologia	2.232	2007	EUA (33,2%)	26
Engenharia tecidual	2.011	2006	EUA (41,9%)	25
Reprodução animal e vegetal	1.032	2005	EUA (28,4%)	8
Organismos geneticamente modificados e transgênicos	11.896	2004	EUA (45,9%)	24
Biodiversidade e bioprospecção	2.361	2007	EUA (30,5%)	15
Bioinformática	1.257	2006	EUA (48,1%)	17

Fonte: adaptado de ABDI e CGEE (2009b).

O panorama geral sobre a proteção do conhecimento, por meio de patentes, aponta que o Brasil apresenta um incremento no número de registros nas distintas áreas do conhecimento, desde a publicação da Lei de Propriedade Industrial em 1996²⁹. Houve um número de patentes depositadas no escritório dos EUA, o *United States Patente Trademark Office* (USPTO), entre 1988 e 2011, a fim de assegurar a prioridade no direito de exploração econômica do conhecimento sobre produtos ou processos no dinâmico mercado americano. Em 1988, 71 pedidos de depósito de patentes realizados no USPTO eram de residentes no Brasil, cujo quantitativo aumentou para 586 em 2011. Com relação à concessão das patentes solicitadas neste escritório por residentes no Brasil, aumentou de 29, em 1988, para 254, em 2011. As universidades e centros de pesquisa públicos, sediados no estado de SP, respondem por,

²⁹ Lei nº. 9.279 de 1996.

aproximadamente 50% desses quantitativos (TORRES- FREIRE; GOLGHER; CALLIL, 2014).

Ainda segundo esses autores, o crescimento desses números absolutos não foi expressivo em termos relativos, pois muitos outros países, como a Coreia do Sul, China e Índia também apresentaram um incremento no número de patentes registradas e concedidas internacionalmente. Em 1988, o Brasil assumia a 30ª posição no ranking de países com patentes concedidas, passando para o 29º lugar em 2011. Desse modo, o país ainda apresenta pouco destaque no que se refere ao registro internacional de propriedade industrial, por meio de patentes. Outra característica do Brasil é que a maioria das patentes são frutos do esforço de P&D realizadas em universidades e centros de pesquisa públicos, diferentemente, dos países desenvolvidos líderes na proteção de conhecimento por meio de patentes, como os EUA, nos quais o setor privado apresenta um papel de destaque.

Particularmente, nas áreas de fronteira da Biotecnologia, as análises prospectivas promovidas pela ABDI e CGEE (2009b) apresentaram as principais empresas internacionais responsáveis pelas patentes concedidas no período de 1998 a 2007. No entanto, não especifica os escritórios em que em esses registros foram aprovados. O quadro a seguir apresenta um panorama do quantitativo da proteção patentária entre os diferentes campos da Biotecnologia.

Quadro 9 – Quantidade de patentes por área de fronteira da Biotecnologia concedidas no período 1998-2007.

Biotecnologia	Proteção patentária		
	Áreas	Quantidade	Ano de maior quantidade
Genômica, pós-genômica e proteômica	159	2005	Zyomix Inc; Agilent; Intel Corp
Farmacogenética	80	2003	AstraZeneca; BASF; Millennium Pharm
Função gênica, elementos regulatórios e terapia gênica	3.297	2003	Genentech; Bayer AG; Transgene SA
Terapia celular com o uso de células-tronco	2.521	2007	Osiris Therapy; Olympus Optical; Geron Corp
Clonagem e função heteróloga de proteínas	3.125	2003	Isis Pharm; Applera Corp; Incyte Genomics
Nanobiotecnologia	4.236	2007	Alza Corp; Medtronic; Becton Dickinson
Engenharia tecidual	506	2004	Isotis NV; Isotis BV; Gen Hospital Corp
Reprodução animal e vegetal	295	2002	XY Inc; IMV Technologies; Minitub Abfuell
Organismos geneticamente modificados e transgênicos	3.611	2003	Du Pont; Deltagen; Pioneer Hi-Bred
Biodiversidade e bioprospecção	69	2003	Hiseq Inc; Nuvelo Inc; Dinas Corp
Bioinformática	127	2004	Affymetrix Inc; Kunming; Agilent

Fonte: adaptado de ABDI e CGEE, (2009b).

As reflexões apresentadas sinalizam que apesar de o Brasil ter aumentado o quantitativo de publicações de artigos científicos e de registro de patentes é preciso aprimorar as estratégias e incentivos para divulgação ou proteção do conhecimento estratégico gerado. É importante ter em perspectiva a importância de se traduzir a produção científica e tecnológica realizada em produtos e processos com circulação no mercado nacional e/ou internacional.

Toma (2005) contribui para esse debate e destaca que no país há uma profunda assimetria entre a produção científica e a tecnológica. Constatou que, desde 1980, a produção científica indexada de pesquisadores brasileiros tem crescido, passando de 2.000 artigos em

1980, para 3.000 em 1990, alcançando 9.500 em 2005. Em um exercício de comparação internacional, esse autor verificou que, em 1980, a produção científica da Coreia do Sul era de apenas 230 artigos, tendo 13 patentes registradas nos EUA; ao passo que o Brasil tinha publicado 2.000 artigos e 23 patentes registradas nos EUA. No ano 2000, a Coreia realizou 12.200 publicações e 3.300 registros de patente nos EUA, enquanto o Brasil apresentava 9.500 artigos e 98 registros de patentes, respectivamente. Muller (2008) acrescenta que, em 2007, a Organização Mundial de Propriedade Intelectual (Ompi) fez um levantamento dos registros de patentes, identificando que o número de registros do Brasil, no período de 2004 a 2005, reduziu em 13,8%, enquanto o número global de patentes depositadas aumentou (MULLER, 2008).

Desse modo, observa-se que Brasil ainda apresenta uma forte assimetria entre a publicação de artigos científicos e a proteção patentária. Esse cenário pode decorrer da tradicional indução do sistema nacional de CT&I por reconhecimento de mérito da comunidade científica, por meio da produção científica, que induz a uma produtividade em termos de quantidade de artigos científicos publicados. Além disso, pode ser também reflexo da incipiente cultura de inovação no ambiente acadêmico (REGO, 2014; TOMA, 2005).

Essa discrepância entre o quantitativo de artigos publicados e de registro de patentes também foi confirmada na análise da produção científica e tecnológica da amostra deste estudo. Na análise da produção tecnológica, verificou-se, como resultado dos 268 projetos de P&D em biotecnologia financiados, o depósito de 74 pedidos de patentes e o desenvolvimento de outros 26 produtos e processos tecnológicos, como programas de computador, por exemplo, conforme a tabela 5 (BRASIL, 2013a; CNPq, 2014).

Os depósitos de solicitações de patentes concentraram-se no INPI, sinalizando o potencial interesse dos detentores das respectivas patentes no mercado nacional. Vale ressaltar, que sete registros de pedidos de patente foram realizados via Tratado de Cooperação de Patente (*Patent Cooperation Treaty – PCT*), na busca de assegurar nichos de mercado nos países signatários da Ompi. O tópico de kit diagnóstico liderou a produção tecnológica, demonstrando a capacidade instalada nacionalmente nessa área de Biotecnologia. Os dados qualitativos sobre a produção tecnológica resultante do investimento de cada segmento da Biotecnologia são apresentados nos capítulos seguintes.

Tabela 5 – Pedidos de patentes registrados no período de 2004 a 2014 resultantes das atividades de P&D em biotecnologia em saúde aprovadas pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais lançados de 2004 a 2012.

Áreas da Biotecnologia	Produto	Processo	Produto/Processo	Total	Países de registro do depósito
Terapia celular	2	9	2	13	Brasil (8), PCT (3), EUA (1), Europa (1)
Biomaterial	9	5	0	14	Brasil (13), EUA (1)
Biofármacos	7	9	0	16	Brasil (13), PCT (2), Grã-Bretanha (1)
Vacinas	6	1	0	7	Brasil (4), PCT (1), Não informado (2)
Hemoderivados	1	2	0	3	Brasil (1), PCT (1), Inglaterra (1)
Kit diagnóstico	12	4	5	21	Brasil (18), EUA (2), Não informa o local (1)

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

Sobre a produção científica, as atividades de P&D em biotecnologia analisada neste estudo contribuíram, direta ou indiretamente, para a publicação de 1.831 artigos científicos, 316 teses de doutorado e 430 dissertações de mestrado em temas vinculados ao objeto de estudo, que foi foco do investimento do Decit e parceiros, conforme a tabela 6. Esses dados sinalizam a forte capacidade de pesquisa do país no campo da Biotecnologia. O tópico tecnológico de kit diagnóstico também liderou a produção científica em comparação com as outras áreas da Biotecnologia analisadas (BRASIL, 2013a; CNPq, 2014).

Os 268 projetos de P&D em biotecnologia que fizeram parte da amostra desta tese resultaram em 2.577 trabalhos científicos e em 100 produtos ou processos tecnológicos. Além disso, é importante ressaltar que o depósito dos 74 pedidos de patentes não assegura que o conhecimento protegido tenha sido absorvido pelo CEIS para se transformar em produto de circulação no mercado (BRASIL, 2013a; CNPq, 2014; THIMOTEO, 2013).

Tabela 6 – Síntese do quantitativo da produção científica e tecnológica de 2004 a 2014, por tópico tecnológico, resultante das atividades de P&D em biotecnologia em saúde, aprovadas pelo Decit e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais lançados de 2004 a 2012.

Área da Biotecnologia	Artigos publicados	Teses	Dissertações	Total da produção científica	Pedidos de patentes	Outros produtos/processos tecnológicos	Total produção tecnológica
Terapia celular	458	62	91	611	13	9	22
Biomaterial	116	24	39	179	14	2	16
Biofármacos	446	95	131	672	16	4	20
Vacinas	115	21	20	156	7	3	10
Hemoderivados	24	5	6	35	3	1	4
Kit diagnóstico	672	109	143	924	21	7	28
Total	1.831	316	430	2.577	74	26	100

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

A assimetria entre a produção científica e tecnológica constatada nesta amostra demonstra o forte direcionamento dos pesquisadores para a publicação de artigos. Isso pode ser reflexo da indução realizada pelo tradicional sistema de avaliação da Capes, como mencionado anteriormente, que estimula a produtividade acadêmica, principalmente, por meio da quantidade de artigos publicados em periódicos indexados. Além disso, a falta de cultura de inovação nas universidades e institutos de pesquisa; a incipiente atuação de alguns Nits; o distanciamento entre universidades e empresas; e a descontinuidade do financiamento nas atividades de P&D, que demandam grandes quantias a médio e longo prazo, podem ser outros fatores que reforçam essa situação. Tal cenário aponta para uma potencial barreira ainda presente na área de Biotecnologia do Brasil, que é a de traduzir o conhecimento científico em produtos finais acessíveis para a população.

Para transformar esse cenário, o setor saúde precisa fortalecer a indução das parcerias entre U-E, com base em um conjunto de prioridades legitimadas e participativamente definidas entre Estado, mercado e sociedade. Esse caminho pode favorecer a tradução dos resultados obtidos desde a pesquisa de bancada e a incorporação no SUS dos produtos e procedimentos estratégicos para a população brasileira. Esse movimento tem sido o alvo da pesquisa translacional, denominada internacionalmente como *translational research* (TR). Esse tipo de pesquisa é considerado na agenda global como prioritário e apresenta o seguinte objetivo no setor saúde, de acordo com Guimarães (2013, p.1732):

promover pesquisa interdisciplinar e acelerar a troca bidirecional entre ciência básica e clínica para mover os achados de pesquisa básica do laboratório para ambientes aplicados envolvendo pacientes e populações. Desde então a noção de TR foi incorporando mais e mais etapas na cadeia de conhecimento, transbordando de aspectos inerentes à pesquisa e desenvolvimento, chegando a englobar processos produtivos e mesmo a incorporação de novos produtos e processos nas práticas de cuidado à saúde. [...] os objetivos originalmente propostos, deveria levar em conta aspectos relativos à pesquisa científica, ao desenvolvimento tecnológico, à pesquisa clínica, ao processo produtivo industrial, ao mundo da regulação, à comercialização de produtos e, não menos importante, aos próprios sistemas de saúde.

Guimarães (2013) enfatiza que as áreas de fronteira da Biotecnologia, como a biologia molecular, a genômica, a proteômica e a aplicação dessas na pesquisa pré-clínica e clínica, têm conseguido atingir as etapas de translação em nível mundial. Essas conquistas têm contribuído para o avanço da PD&I dos distintos campos da Biotecnologia, colocando-a como o paradigma tecnológico promissor do setor saúde.

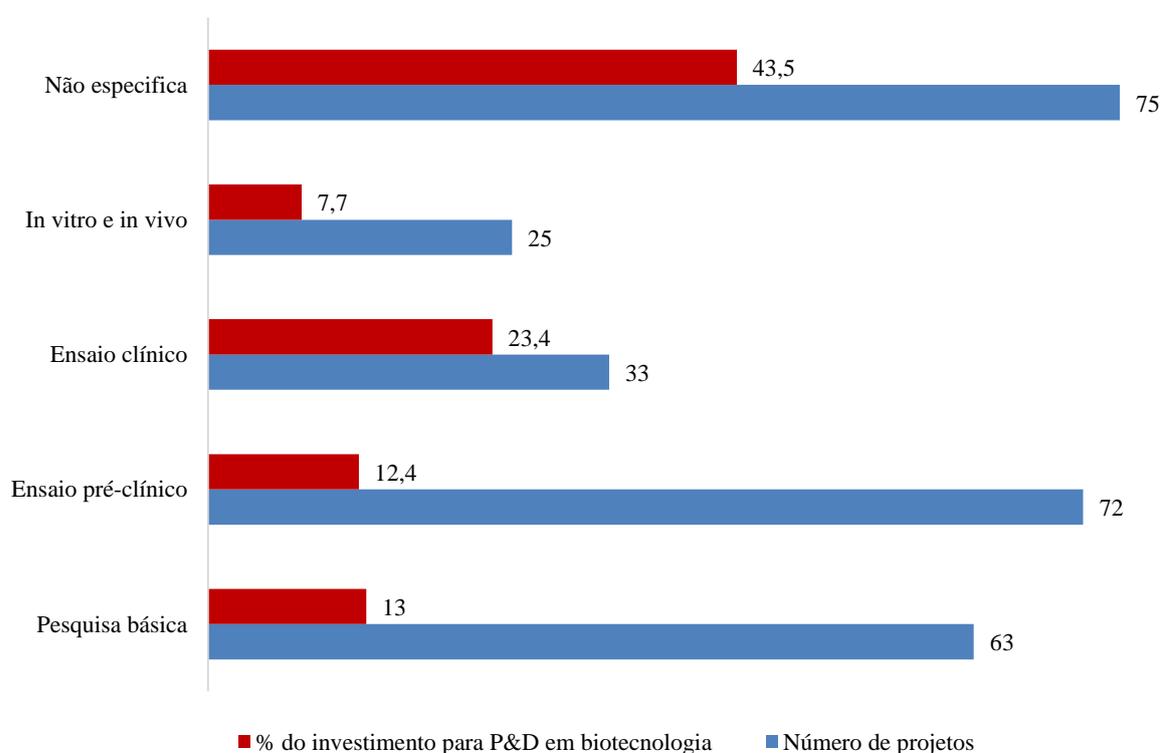
Entre o desvelamento da estrutura do DNA (1953) e o lançamento do Projeto Genoma (1990), paulatinamente, a biologia, tendo a frente as suas aquisições a nível molecular, se afirma como a ciência líder em substituição à física. Essa posição de liderança foi alcançada essencialmente nos terrenos da genética, da bioquímica e da pesquisa clínica e pode ser avaliada, entre outros indicadores, pelo prestígio social de disciplinas do campo biológico expresso, por exemplo, na informação quase diária dos jornais e revistas sobre novas descobertas nesses campos. Uma das características mais importantes dessa publicidade de resultados de pesquisas é o seu “gancho” translacional. A cura do câncer mediante anticorpos monoclonais e vacinas recombinantes, a recuperação de tecidos lesados mediante a manipulação de células-tronco e tantas outras promessas são anunciadas de tal modo que se pode conjecturar que o principal objetivo do anúncio seja o de criar um mecanismo de retroalimentação cuja materialidade mais importante talvez seja a de garantir mais recursos financeiros para a continuidade das pesquisas (GUIMARÃES, 2013, p. 1735, 1736).

Essas reflexões sobre pesquisa translacional apontam sobre a importância da gestão de CT&IS promover o monitoramento tecnológico das fases de pesquisa das atividades de P&D induzidas. O desenvolvimento de um produto biológico envolve as seguintes fases: a) descoberta ou invenção; b) estudos de pré-desenvolvimento para padronizar a metodologia de fabricação do insumo biológico, avaliando a capacidade de reprodução do processo de manufatura; c) elaboração e submissão do protocolo de investigação para comitê de ética de pesquisa; d) teste pré-clínico, realizado em animais; e) ensaio clínico em seres humanos para aferir na fase I a segurança, na fase II a imunogenicidade e reatogenicidade, na fase III a eficácia e na fase IV a efetividade; e) registro do produto pela autoridade sanitária para iniciar a produção em escala industrial e comercialização no país. Vale ressaltar que no modelo linear, a comunidade científica nacional apresenta uma forte inserção, particularmente, na pesquisa básica e pré-clínica (VARGAS et al., 2012; ALMEIDA-ANDRADE, 2007; HOMMA et al., 2003).

Essa afirmação também foi confirmada na amostra avaliada. Dos 268 projetos de P&D em biotecnologia, os investigadores principais especificaram a fase de pesquisa na metodologia do estudo em 193 (72%) resumos, submetidos no momento da solicitação de financiamento. A ausência dessa informação em 28% dos resumos sinaliza a importância de incluir a fase de pesquisa como uma variável obrigatória a ser expressa no texto dos resumos que subsidiam a escolha das propostas que serão beneficiadas com recursos governamentais. Essa informação é estratégica para o monitoramento tecnológico e a avaliação sistemática do desenvolvimento dos produtos e processos biológicos apoiados (BRASIL, 2013a, 2014a).

Entre os resumos que apresentavam essa descrição, constatou-se que os testes pré-clínicos lideraram em termos de número de projetos aprovados, seguido da pesquisa básica, com 72 e 63 projetos, respectivamente. Ao passo, que ao avaliar a alocação de recursos, 43,5% destinou-se a projetos que não especificaram a fase do estudo, seguido dos ensaios clínicos que mobilizaram 23,4% do montante global dos recursos para 33 atividades de P&D em biotecnologia, conforme o gráfico 2 (BRASIL, 2013a, 2014a).

Gráfico 2 – Distribuição por fase de pesquisa, segundo percentual de investimento e número de projetos de P&D em biotecnologia em saúde aprovados pelo Decit e parceiros, no período de 2004 a 2012.



Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e base de dados interna do Decit (BRASIL, 2014a). Elaboração própria.

O detalhamento desses dados na análise estratégica por tópico tecnológico permitiu a constatação que R\$ 22.064.007,95 financiaram pesquisas básicas, sendo que, destes, 45,6% foram destinados para P&D em terapia celular com o uso de células-tronco e 21,3% para hemoderivados. No que se refere aos testes pré-clínicos, do total de R\$ 20.937.671,47 investidos nessa fase de pesquisa, verificou-se também a liderança da P&D em terapia celular com o uso de células-tronco, que mobilizou 52% desses investimentos, seguido dos

biofármacos que receberam 35,5% desses recursos. Com relação aos R\$ 39.483.865,84 investidos em ensaios clínicos, a maior parte do financiamento foi alocada na P&D em biofármacos e em terapia celular que mobilizaram 47,7% e 40,3%, respectivamente, para o desenvolvimento de 23 projetos. Em 25 resumos foi descrito como fase de pesquisa o termo ‘*in vitro* e *in vivo*’, pois realizaram atividades de pesquisa básica, como também, testes pré-clínicos. Do montante de R\$ 13.044.729,81 alocados para esses projetos *in vitro* e *in vivo*, a P&D em vacinas mobilizou 50,8% dos recursos, seguido de 41,3% para a terapia celular, de acordo com a tabela 7 (BRASIL, 2013a, 2014a).

Esses resultados apontam para a capacidade presente no país para o desenvolvimento de testes clínicos na área de Biotecnologia, os quais demandam uma maior alocação de recursos em comparação com as fases de pesquisa básica e pré-clínica. Nessa perspectiva, a implementação de iniciativas governamentais, que assegurem a continuidade de recursos e o encadeamento entre a pesquisa básica, pré-clínica e clínica de produtos e processos biológicos estratégicos para SUS, podem diminuir a dependência tecnológica do país, estimulando o desenvolvimento de biotecnologias prioritárias para o país.

Os dados encontrados sinalizam também que a P&D em terapia celular com o uso de células-tronco e em biofármacos liderou a mobilização de recursos nas fases de pesquisa básica, testes pré-clínicos e ensaios clínicos. Isso pode sinalizar que o investimento realizado tem contribuído para o fluxo do modelo linear na produção de inovação dessas biotecnologias. Além disso, por serem os tópicos tecnológicos que concentraram os ensaios clínicos, a continuidade dos investimentos públicos nas tecnologias dessas áreas podem resultar no alcance da fase de produção e comercialização em menor tempo, em comparação com as biotecnologias apoiadas nas outras categorias de análise.

Desse modo, recomenda-se que as futuras estratégias de indução, por meio do fomento nacional e contratação direta, concentrem os recursos da Sctie/MS em biofármacos e em terapia celular com o uso de células-tronco, contemplando projetos de médio e longo prazos nas fases de pesquisa básica, ensaios pré-clínicos e clínicos, destinando um maior aporte de recursos por projeto. Essa recomendação está de acordo com o estudo prospectivo sobre o setor biotecnológico do Brasil, liderado pelo CGEE e ABDI (2009a, 2009b), que define a terapia celular e os biofármacos, que incluem as vacinas como as áreas de aposta tecnológica para o país³⁰.

³⁰ Nesta tese de doutoramento as vacinas foram abordadas como uma categoria de análise específica devido a sua relevância estratégica para o SUS.

Tabela 7 – Classificação, por área e fase de pesquisa, dos projetos de P&D em biotecnologia em saúde aprovados pelo Decit/Scie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais lançados no período de 2004 a 2012.

<u>Área da Biotecnologia</u>	<u>Pesquisa básica</u>		<u>Ensaio pré-clínico</u>		<u>Ensaio clínico</u>		<u>In vivo e in vitro</u>		<u>Não Especifica</u>	
	Investimento	Nº.	Investimento	Nº.	Investimento	Nº.	Investimento	Nº.	Investimento	Nº.
Terapia celular	10.068.070,29	37	10.868.952,30	46	16.084.515,69	14	5.389.595,81	17	1.158.519,74	7
Biomaterial	1.071.990,00	4	1.782.994,08	6	207.700,00	1	131.250,00	2	1.069.466,18	5
Biofármacos	4.000.692,72	10	7.439.473,05	16	18.842.496,15	9	895.884,00	5	19.814.232,24	20
Vacinas	199.997,00	1	746.252,04	3	3.023.200,00	4	6.628.000,00	1	25.446.582,64	8
Hemoderivados	4.701.558,98	5	-	-	-	-	-	-	-	-
Kit diagnóstico	2.021.698,96	6	100.000,00	1	1.325.954,00	5	0	0	25.961.940,69	35
Total	22.064.007,95	63	20.937.671,47	72	39.483.865,84	33	13.044.729,81	25	73.450.741,49	75

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e base de dados interna do Decit (BRASIL, 2014a). Elaboração própria.

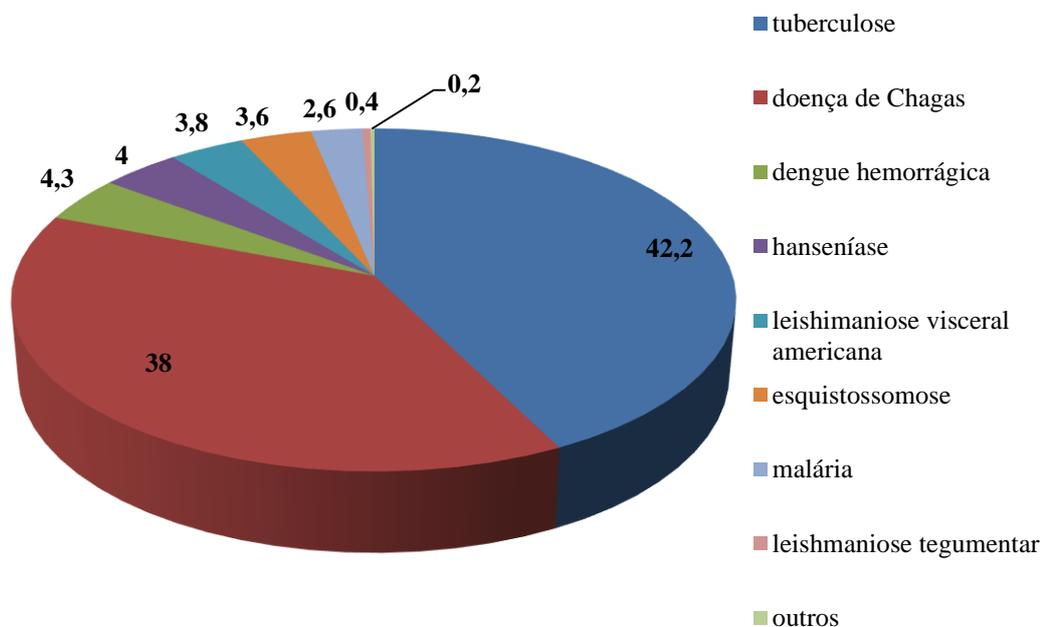
Com relação ao debate sobre o objeto central a ser contemplado pelas atividades de P&D, há um movimento da comunidade internacional, desde a década de 1990, para que os países em desenvolvimento concentrem-se no investimento de produtos e processos relacionados às doenças negligenciadas. Isso inclui o desenvolvimento de vacinas, kits diagnósticos e biofármacos para a detecção, prevenção e tratamentos dessas enfermidades. Por outro lado, a P&D relacionada às doenças não transmissíveis seria foco dos investimentos dos países desenvolvidos (ALMEIDA-ANDRADE, 2007).

De acordo com a ABDI e CGEE (2009a), a comunidade científica brasileira tem aplicado às áreas de fronteira da Biotecnologia, como a proteômica, genômica e a bioinformática, por exemplo, nas atividades de P&D em doenças negligenciadas. Morel (2005a, 2005b, 2006) ressalta que as atividades de P&D em doenças negligenciadas são um componente estratégico para os sistemas de saúde, e que demanda a estruturação de sistema de inovação em saúde nos países em desenvolvimento. No entanto, o fomento científico e tecnológico sobre essas enfermidades não é suficiente para o controle ou erradicação dos casos.

De acordo com o mais recente estudo nacional sobre carga de doenças desenvolvido pela Fiocruz (2013), o SUS necessita lidar com o fenômeno de transição epidemiológica em que a população brasileira se encontra³¹. Esse estudo constatou que, do total de 36.957.662 anos de vida ajustados por incapacidade (Daly), 77,2% foi devido às doenças não transmissíveis; 9,5% às causas externas; 12,3% às doenças infecciosas e parasitárias, maternas, perinatais, nutricionais, entre outras; e apenas 1% às doenças negligenciadas, no período de 2007-2009. Entre estas, apenas a tuberculose foi encontrada em todos os estados brasileiros. Os casos de hanseníase e de dengue hemorrágica também foram localizados nas distintas regiões do país, exceto na região sul. Entre as doenças negligenciadas, a tuberculose e a doença de Chagas são as responsáveis por 81,1% da carga das doenças negligenciadas no Brasil entre 2007-2009. O gráfico a seguir apresenta o percentual que cada uma dessas enfermidades responde pela carga global de doenças no Brasil.

³¹ Os estudos de carga de doenças constituem ferramenta indispensável para elaboração de políticas que visem à melhoria do estado de saúde das populações. No entanto, a metodologia na utilização da carga de doença é bastante complexa e utiliza o indicador Daly que significa ‘Anos de Vida Ajustados por Incapacidade’ (*Disability Adjusted Life Year*). Esse é o indicador dos estudos de carga de doença, constituindo-se em ferramenta necessária para as avaliações do estado de saúde das populações. O Daly é uma medida sumária, na qual os impactos de eventos fatais e não fatais são mensurados simultaneamente. Um Daly equivale a um ano de vida saudável perdido, sendo calculado pela soma de duas parcelas: o YLL (*Years of Life Lost* – Anos de Vida Perdidos por Morte Prematura), que é o componente da mortalidade; e o YLD (*Years Lost to Disability* – Anos Perdidos devido à Incapacidade), correspondente ao componente de morbidade (FIOCRUZ, 2013).

Gráfico 3 – Distribuição do percentual da carga de doenças negligenciadas no Brasil de 2007 a 2009.



Fonte: adaptado de Fiocruz (2013).

Esses dados indicam a importância da indução nacional de atividades P&D em biotecnologia, particularmente, direcionada para a tuberculose e a doença de Chagas, pois são responsáveis pelo maior percentual da carga global de doenças negligenciadas no Brasil. Entretanto, a avaliação da amostra deste estudo constatou um descompasso entre a prioridade de doenças negligenciadas devido a sua responsabilidade na carga de doenças do país e as enfermidades que foram foco dos projetos de P&D submetidos pela comunidade científica, na indução do fomento nacional e contratação direta, de 2004 a 2012.

A PNCTIS, por meio desses mecanismos de fomento, investiu R\$ 53.384.187,25 para a execução de 55 atividades de P&D para produtos ou processos que abordavam alguma doença negligenciada. Isso significa que da amostra analisada, foram destinados 31,6%, do total de recursos financeiros para 20,5% do total de projetos da área de Biotecnologia, aprovados no período de 2004 a 2012. Entre os tópicos tecnológicos avaliados, constatou-se que o setor de vacinas foi o que mobilizou 53,5% dos recursos destinados para a P&D em doenças

negligenciadas. Quando se realizou a análise do financiamento específico para cada uma dessas enfermidades, verificou-se que a leishmaniose seguida da esquistossomose lideraram a alocação dos recursos do Decit e parceiros, no período de 2004 a 2012, conforme a tabela a seguir (BRASIL, 2013a, 2014a).

Tabela 8 – Fluxo de recursos dos investimentos em Reais para a P&D em biotecnologia em saúde que contemplou as doenças negligenciadas, por meio de contratações diretas e editais nacionais lançados, pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, no período de 2004 a 2012.

Doenças Negligenciadas (DN)	Terapia celular	Biofármacos	Vacinas	Kit diagnóstico	Total
Dengue	-	40.000,00	-	1.012.580,00	1.052.580,00
Doença de Chagas	4.065.599,00	942.857,10	-	232.364,90	5.240.821,00
Esquistossomose	-	3.767.105,44	4.386.897,14	303.166,20	8.457.168,78
Hanseníase	-	755.200,00	-	80.000,00	835.200,00
Leishmaniose	-	1.514.883,05	12.157.220,16	613.191,70	14.285.294,91
Malária	-	76.600,00	628.600,00	281.600,00	986.800,00
Tuberculose	-	449.933,92	4.799.560,90	2.182.624,00	7.432.118,82
Duas ou mais DN	-	5.225.529,74	6.628.000,00	3.240.674,00	15.094.203,74
Total	4.065.599,00	12.772.109,25	28.600.278,20	7.946.200,80	53.384.187,25

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).
Elaboração própria.

A avaliação quantitativa dos projetos de P&D em doenças negligenciadas, realizados em cada uma das áreas da Biotecnologia analisada neste estudo, constatou outro comportamento. A categoria analítica dos biofármacos liderou entre os outros tópicos tecnológicos, com 23 (41,8%) dos projetos de P&D aprovados, cujo objeto central estava relacionado a essas enfermidades. Entre essas, a leishmaniose também apareceu em primeiro lugar, seguida, no entanto, da tuberculose, de acordo com a tabela 9 (BRASIL, 2013a, 2014a).

Tabela 9 – Distribuição do quantitativo de projetos de P&D em biotecnologia em saúde que contemplaram as doenças negligenciadas, por meio de contratações diretas e editais nacionais lançados, pelo Decit/Setie/MS e parceiros, no período de 2004 a 2012.

Doenças Negligenciadas (DN)	Terapia Celular	Biofármacos	Vacina	Kit diagnóstico	Total
Dengue	0	1	0	2	3
Doença de Chagas	3	4	0	1	8
Esquistossomose	0	4	1	1	6
Hanseníase	0	3	0	1	4
Leishmaniose	0	5	4	3	12
Malária	0	2	2	2	6
Tuberculose	0	2	1	6	9
Duas ou mais DN	0	2	1	4	7
Total	3	23	9	20	55

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).

Esses dados demonstram o esforço do país em investir no desenvolvimento científico e tecnológico de produtos e processos relacionados às doenças negligenciadas, que fazem parte da agenda de prioridades das políticas e programas do SUS. No entanto, esse resultado sinalizou também que a capacidade nacional para o desenvolvimento tecnológico não se restringe a essas enfermidades, pois 79,5% dos projetos que fizeram parte da amostra deste estudo contemplaram como alvo das atividades de P&D outras doenças transmissíveis, como também um grupo de doenças não transmissíveis (BRASIL, 2013a, 2014a). Essas últimas, como apresentado acima, representam um alto percentual na carga de doenças do país e demandam intervenções da gestão em saúde. Desse modo, recomenda-se que as futuras induções do fomento nacional e contratações diretas contemplem esses diferentes grupos de enfermidades, estabelecendo a convergência entre a seleção de prioridades para a P&D em biotecnologia e as doenças que mais respondem pelo alto percentual de Daly no país.

O diálogo apresentado entre o referencial teórico da economia da inovação e os resultados quantitativos deste estudo demonstra a relevância da Biotecnologia em saúde, como uma prioridade para a agenda governamental brasileira. Essa área tem grande potencial de expansão e consolidação no Brasil, principalmente ao se reforçar o monitoramento tecnológico e avaliação das atividades de PD&I; a criação de um ambiente regulatório favorável e transparente; o fortalecimento das parcerias entre universidade ou centros de pesquisa públicos e empresas; a formação e consolidação de redes de pesquisa; e a continuidade do financiamento

de atividades de P&D estratégicas para o SUS. Nesse contexto, é fundamental prosseguir no fortalecimento da articulação entre pesquisa, desenvolvimento tecnológico, produção e incorporação das biotecnologias no SUS, a fim de promover o acesso da população aos resultados exitosos do fomento científico e tecnológico.

Capítulo 3 – Avanços da Medicina Regenerativa: áreas prioritárias para a P&D e intervenções em saúde

A engenharia de tecidos objetiva reparar lesões nos órgãos decorrentes de trauma, infecções, inflamações, câncer, ou mesmo por causas congênitas. As descobertas nesse campo baseiam-se na terapia celular, que utiliza células-tronco (CTs), podendo também aplicá-las em biomateriais. A genômica, proteômica, biologia celular, transferência nuclear e ciências dos materiais biocompatíveis contribuem para o a compreensão da fisiologia humana e dos processos biológicos do binômio saúde-doença. Isso tem possibilitado a aplicação do conhecimento em uma medicina personalizada que oriente a regeneração de distintos tecidos celulares, com base na coleta, cultura, proliferação, diferenciação e transplante celular; e da utilização de biomateriais, como os polímeros, para viabilizar a terapia celular (HIPP; ATALA, 2004).

Um tecido celular pode ser regenerado *in vitro*, por meio da cultura de células-tronco, por exemplo, em um bio ou nanobiomaterial, como o *scaffold*, para, então, reimplantá-las no corpo³². Outra técnica consiste na replicação e diferenciação celular *in vivo*, a partir do estímulo do próprio organismo em responder apropriadamente a um biomaterial (HIPP; ATALA, 2004; ZAVAGLIA; DUEK, 2005).

O progresso da ciência no campo da medicina regenerativa sugere que em breve a engenharia de tecidos tornar-se-á um procedimento terapêutico viável, que poderá ser incorporados aos sistemas de saúde. As terapias celulares, com ou sem uso de biomateriais, poderão ser alternativas indicadas para o transplante de órgãos; a regeneração de partes lesionadas de um tecido celular; e o tratamento de um conjunto de doenças, tais como: as cardíacas, neurológicas e crônico-degenerativas (HIPP; ATALA, 2004, PEREIRA; QUEIROZ, 2013). De acordo com a agenda brasileira de desenvolvimento tecnológico, a aplicação da engenharia tecidual será implementada em ondas no país, a partir do conhecimento gerado no período de 2004 a 2025, conforme o quadro a seguir.

³² Os biomateriais também são conhecidos como *scaffolds*, os quais correspondem aos suportes, matrizes tridimensionais, arcabouços, estruturas para o crescimento celular e, conseqüentemente, regeneração de um tecido específico. O uso de polímeros biorreabsorvíveis como suporte para a cultura de células tem se destacado na engenharia de tecidos. Os polímeros biorreabsorvíveis são empregados como suporte físico e mecânico das células, desde a inoculação até o reimplante no organismo hospedeiro. A função do polímero é proporcionar suporte para o crescimento celular e, adicionalmente, servir como substituto mecânico e estrutural do tecido original, até alcançar a formação do novo tecido e sua biorreabsorção completa pelo organismo (CGEE, 2008; 2010).

Quadro 10 – Aplicações potenciais da engenharia tecidual no Brasil, no período de 2004 a 2025.

Horizonte temporal	Aplicações potenciais de engenharia tecidual
1ª onda: 2004 – 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Tecidos estruturais (pele, ossos e cartilagens). • Integração dos fatores de crescimento biomoleculares com engenharia tecidual. • Desenvolvimento de cartilagens aplicadas em transtornos degenerativos da coluna lombar e/ou cervical.
2ª onda: 2010 – 2025	<ul style="list-style-type: none"> • Terapias com células xenogênicas (CTs provenientes de outras espécies). • Desenvolvimento de órgãos bioartificiais. • Terapias celulares para o tratamento de diabetes, doenças cardíacas, doença de <i>Parkinson</i> e mal de <i>Alzheimer</i>. • Terapias celulares para o tratamento de esclerose múltipla e nervos danificados de paraplégicos.
3ª onda: 2025 em diante	<ul style="list-style-type: none"> • Engenharia de órgãos.

Fonte: ABDI, CGEE (2009a).

O estudo de prospecção da área de materiais avançados de uso médico-odontológico para o marco temporal de 2010 a 2022, realizado pelo CGEE (2010), comparou o estágio de maturidade tecnológica do Brasil em relação ao movimento mundial nesse campo. Internacionalmente, as tecnologias relacionadas com a medicina regenerativa já se encontram na etapa de aplicação prática seletiva. Por outro lado, verificou-se que, no Brasil, a terapia celular e a engenharia tecidual com o uso de biomateriais encontra-se na fase de pesquisa aplicada. Desse modo, constatou-se uma lacuna tecnológica de aproximadamente 38% entre o país e o desenvolvimento já alcançado mundialmente (CGEE, 2008; 2010).

A medicina regenerativa é, portanto, uma área portadora de futuro, que tem como objetivo controlar e ampliar a capacidade natural de regeneração tecidual, de órgãos e tecidos, de forma personalizada. Engloba vários temas relevantes que apresentam uma interface, tais como: pesquisa clínica; terapia celular; biomateriais; dispositivos médicos; e órgãos artificiais. Os estudos prospectivos da área de Biotecnologia em saúde, realizados no Brasil, definem a seguinte agenda de P&D para as terapias celulares com uso de células-tronco e biomateriais, conforme o quadro 11.

Quadro 11 – Prioridades de PD&I definidas na agenda nacional de desenvolvimento tecnológico para a terapia celular com o uso de células-tronco e os biomateriais, no horizonte temporal de 2008 a 2022.

- Apoiar a P&D em CTs para regeneração tecidual, a fim de aplicá-las no protocolo clínico dos casos indicados para transplante de órgãos.
- Promover estudos sobre a associação de biomateriais a células pluri ou totipotentes e/ou a fatores de crescimento para a produção de tecidos e órgãos.
- P&D em CTs para uso terapêutico na diabetes, doenças cardíacas e enfermidades que afetam o sistema nervoso (*Parkinson*, mal de *Alzheimer*, esclerose múltipla e deficiências neuromotoras).
- Promover pesquisas sobre CTs embrionárias e biomateriais, determinando possíveis mutações genéticas decorrentes do uso de CTs.
- Investir em PD&I em terapias celulares, suporte celular (*scaffolds*) em arcabouços 2 ou 3D para engenharia tecidual.
- Realizar estudos sobre a interação de proteínas, células ou genes com os biomateriais que compõem o arcabouço 2 ou 3D para suporte celular.
- Promover P&D sobre polímeros biorreabsorvíveis, compreendendo os fatores que influenciam sua biodegradação e biorreabsorção³³.
- Mapear as demandas futuras do SUS para a PD&I em engenharia tecidual.
- Identificar os gargalos para a inovação tecnológica em biomateriais no país.
- Realizar P&D para aprimoramento dos biomateriais e confecção dos suportes (*scaffolds*) para as células e tecidos.
- Fomentar a criação de uma Rede Nacional de Engenharia Tecidual.
- Criar um Plano Nacional Integrado de PD&I em medicina regenerativa, por meio da integração entre a Redes Nacional de Terapia Celular, já em estágio de implementação, e a Rede de Engenharia Tecidual a ser criada.
- Criar infraestrutura de caracterização e a base normativa para certificação de biomateriais e de linhagens celulares para engenharia tecidual.
- Otimizar a resistência mecânica, porosidade e a degradação dos suportes (*scaffolds*) para uso nas terapias celulares.
- Fomentar projetos, por meio de edital, que promovam a parceria entre universidade e empresa para a difusão e transferência de tecnologia na área de biomateriais para desenvolvimento dos suportes (*scaffolds*).

Fonte: CGEE (2008; 2010).

³³ São biorreabsorvíveis são materiais poliméricos e dispositivos sólidos que mostram degradação por meio da diminuição de tamanho e que são reabsorvidos *in vivo*. Esse é o caso dos materiais que são eliminados por rotas metabólicas do organismo. Biorreabsorção é um conceito que reflete a eliminação total do material e dos subprodutos de degradação (compostos de baixa massa molar) sem efeitos colaterais residuais. O uso da palavra biorreabsorção é utilizado quando a eliminação é total. O termo biodegradável é utilizado para polímeros e dispositivos sólidos que devido à degradação macromolecular sofrem dispersão '*in vivo*', mas sem a eliminação dos produtos e subprodutos pelo organismo. Polímeros biodegradáveis podem ser atacados por elementos biológicos de forma que a integridade do sistema seja afetada, formando-se fragmentos ou outros subprodutos de degradação, que podem ser removidos do seu local de ação, mas não necessariamente do organismo (ZAVAGLIA; DUEK, 2005).

I. P&D em Terapia Celular com o Uso de Células-Tronco: novas perspectivas para a medicina regenerativa

As células-tronco (CTs) representam uma importante área de fronteira biotecnológica da terapia celular. O Brasil apresenta, mundialmente, vantagem competitiva no que se refere à P&D de terapia celular com a aplicação de CTs (ABDI; CGEE, 2009a). As CTs podem ser definidas como células com grande capacidade de proliferação e autorrenovação. Têm o potencial de responder a estímulos externos e dar origem a diferentes linhagens celulares mais especializadas. Assim, teoricamente, essas células poderiam ser multiplicadas no laboratório e induzidas a formar determinadas células. Ao serem transplantadas, regenerariam diferentes tecidos celulares, reparando órgãos lesionados dos vários sistemas fisiológicos do corpo (PEREIRA, 2008).

Essas células têm a capacidade de se diferenciar em todos os tipos celulares presentes em um organismo adulto, e acredita-se que tal processo pode ser controlado em breve. Há aproximadamente 75 trilhões de células no corpo humano de um adulto, entre as quais são identificados em torno de 200 tipos celulares distintos. Todos derivam de células precursoras ou progenitoras, que são denominadas CTs, as quais têm como características básicas serem indiferenciadas (CARVALHO, 2001, 2004; PEREIRA, 2008; PEREIRA; QUEIROZ, 2013).

Essas células têm a capacidade de se autorreplicar, gerando cópias idênticas de si mesmas, e de se diferenciar em outras células do corpo humano. Dessa forma, podem originar novas CTs e uma grande variedade de células diferenciadas funcionais de distintos tecidos celulares, órgãos e sistemas, tais como: pele, ossos, cartilagens, sangue, músculos, rins, fígado, coração, sistema nervoso, respiratório, entre outros, explicam esses autores.

O processo de diferenciação celular é regulado, em cada passo pela expressão de genes específicos das CTs. Entretanto, os mesmos mecanismos usados para sua proliferação são aqueles que também possuem vínculo com o desencadeamento de processo carcinogênico, quando falham em regular a diferenciação das CTs (PEREIRA, 2008). Esse argumento sinaliza uma falha da ciência, cujas pesquisas básicas podem gerar o conhecimento estratégico para responder essa questão.

Os procedimentos com CTs podem ser realizados com base em diferentes tipos celulares. As células xenogênicas ou heterólogas são de diferentes espécies; as alogênicas são da mesma espécie mas de diferentes indivíduos; e as autólogas são do mesmo indivíduo. As células autólogas são utilizadas de preferência na engenharia tecidual, pois minimizam as

respostas imunológicas, reduzindo os efeitos colaterais deletérios decorrentes do uso de agentes imunossupressores (HIPP; ATALA, 2004; ABDI; CGEE, 2009a).

As CTs também podem ser classificadas como: totipotente; pluripotente ou multipotente; oligopotente; e unipotente. As CTs totipotentes são capazes de se diferenciar em qualquer um dos 216 tecidos do corpo humano, inclusive a placenta e os anexos embrionários. As pluripotentes podem gerar células de outros órgãos e tecidos, à exceção da placenta e dos anexos embrionários. As multipotentes são capazes de gerar os tipos celulares que compõem o tecido ou órgão específico onde estão situadas. As oligopotentes se diferenciam em poucos tecidos. As onipotentes, por sua vez, se diferenciam em, somente, um único tecido³⁴ (INPI, 2010).

Outra categorização das CTs é a divisão entre embrionárias, adultas e pluripotência induzida (iPSC)³⁵. As CTs embrionárias são pluripotentes, pois podem proliferar indefinidamente *in vitro* sem se diferenciar, mas também podem se diferenciar caso sejam modificadas as condições de cultivo. São estudadas desde o século XIX, mas somente em meados de 1980, grupos de pesquisa conseguiram cultivá-las em laboratório³⁶. Uma grande conquista dos cientistas foi encontrar condições adequadas para que essas células proliferem e continuem indiferenciadas, para isso utilizaram células retiradas da massa celular interna (MCI) de blastocistos de camundongos³⁷ (CARVALHO, 2001, 2004).

A capacidade de direcionar esse processo de diferenciação permite que, utilizando CTs embrionárias, sejam cultivados, controladamente, os mais diferentes tipos celulares, abrindo a

³⁴ As CTs totipotentes e pluripotentes são encontradas somente em embriões. As totipotentes estão presentes nas primeiras fases da divisão celular (três ou quatro dias de vida), enquanto as pluripotentes ou multipotentes surgem quando o embrião atinge a fase de blastocisto, aproximadamente a partir do 5º dia de vida. Nesse estágio de desenvolvimento, as células internas do blastocisto são pluripotentes.

³⁵ iPSC, do inglês *induced pluripotent stem cell*, são obtidas por meio da manipulação genética de células-tronco adultas (DECIT, 2010).

³⁶ Atualmente, as fontes de CT embrionárias mais utilizadas mundialmente, são as seguintes: os embriões recém-fecundados, ainda na fase de blastocistos, criados por fertilização *in vitro* e que não serão empregados no tratamento de infertilidade; embriões recém-fecundados, criados a partir da inserção do núcleo de uma célula adulta em um óvulo, que teve seu núcleo removido; órgãos de fetos abortados; e sangue retirado do cordão umbilical no momento do nascimento (PEREIRA, 2008).

³⁷ As células-tronco embrionárias são conhecidas pela sigla ES, do inglês *embryonic stem cells*. Massa celular interna de blastocistos é um dos estágios iniciais dos embriões (CARVALHO, 2001). A massa celular interna (MCI) origina todos os tecidos do embrião. As células da MCI do blastocisto podem ser retiradas do embrião e colocadas em placas de cultura. O blastocisto consiste em um embrião de cinco dias com basicamente um conglomerado amorfo de cem a duzentas células, em condições apropriadas. As CTs podem se manter indiferenciadas, se multiplicar, indefinidamente, em laboratório mantendo seu potencial de contribuir para todos os tipos celulares adultos. Essas células derivadas da MCI são chamadas de CTs embrionárias. Elas foram derivadas pela primeira vez em 1981, a partir de embriões de camundongos, e têm como característica principal sua pluripotência (PEREIRA, 2008).

possibilidade de regenerar tecidos e órgãos, na placa de cultura, tornando viável a chamada bioengenharia (INPI, 2010).

Em 1998, foram estabelecidas as primeiras linhagens de CTs embrionárias humanas, derivadas de embriões excedentes de ciclos de fertilização *in vitro*. Atualmente, a comunidade científica é capaz de transformá-las em neurônios e células ósseas, cartilaginosas, pancreáticas, hepáticas, musculares, cardíacas, da medula óssea e da pele, entre outras (PEREIRA; QUEIROZ, 2013). As CTs embrionárias humanas têm sido empregadas também, ainda que em pequena escala, na realização de testes toxicológicos de novos medicamentos. Essa aplicação possibilita maior segurança aos testes clínicos, permitindo que se identifique antecipadamente possíveis efeitos adversos dos medicamentos (ABDI; CGEE, 2009a).

Frente a essa versatilidade das CTs, a comunidade científica tem despertado o interesse nas atividades de P&D sobre esta biotecnologia, especialmente, devido ao amplo espectro de possibilidades de aplicações terapêuticas. Entre essas, destacam-se as expectativas de uso das CTs para o tratamento de neoplasias; nefropatias; insuficiência hepática; diabetes tipo I; imunodeficiências; e de doenças cardiovasculares; neurodegenerativas (*Alzheimer, Parkinson* e *epilepsia*); hematológicas; e neuromotoras (PEREIRA, 2008; INPI, 2010; PEREIRA; QUEIROZ, 2013).

Ainda de acordo com esses autores, as CTs têm o potencial também de uso nas terapias gênicas, atuando como vetores na modificação genética de outras células do corpo humano. Um exemplo de terapia gênica é o uso de CTs hematopoiéticas modificadas geneticamente para serem resistentes ao HIV³⁸. É promissora também a produção de linhagens celulares específicas, a partir de CTs, para utilização nos casos que demandam transplantes de órgãos, a fim de regenerar os tecidos celulares lesionados.

Outra possibilidade de uso de CTs está relacionada aos estudos de farmacologia e testes toxicológicos, podendo facilitar o teste de novos medicamentos em células específicas diferenciadas. Como também, o uso de CTs, como uma opção terapêutica, pode conseguir substituir ou minimizar a utilização de alguns medicamentos em um determinado protocolo clínico, como no caso dos imunossupressores prescritos nos casos de transplante (PEREIRA, 2008; INPI, 2010; PEREIRA; QUEIROZ, 2013).

³⁸ As células-tronco hematopoiéticas (CTH) são o tipo mais comum de células-tronco adultas. São células primitivas que possuem a capacidade de autorrenovação e diferenciação em diversos tipos de células, sendo as responsáveis pela manutenção da hematopoiese, ou seja, originam as células sanguíneas adultas. As CTH podem ser obtidas por meio de punção da medula óssea, do sangue periférico, quando estas são mobilizadas da medula óssea por meio de medicamento, e também do sangue de cordão umbilical e placentário (ANVISA, 2014).

Os transplantes de CTs adultas são realizados desde a década de 1950 na forma de transplantes de medula óssea para o tratamento de diferentes doenças que afetam as células sanguíneas. A partir do final da década de 1980, o sangue do cordão umbilical e placentário de recém-nascidos tornou-se uma fonte alternativa de CTs hematopoiéticas. Essas células apresentam algumas vantagens sobre as da medula óssea, por não necessitarem de uma compatibilidade completa entre doador e receptor; e apresentam menor risco de desenvolvimento da doença do enxerto *versus* hospedeiro (PEREIRA, 2008).

No Brasil, a rede nacional de bancos públicos de sangue de cordão umbilical e placentário para transplantes de CT hematopoiéticas, denominada Rede BrasilCord, foi criada em 2004, regulamentada pela Portaria nº. 2.381. Tem como objetivo promover o acesso, disponibilização e uso de CT hematopoiéticas e de sangue de cordão umbilical e placentário, contribuindo para a organização e prestação de serviços de saúde no SUS (PEREIRA, 2008).

Essa rede pretende coletar vinte mil amostras de sangue de cordão umbilical para uso público, pretendendo atender toda a diversidade genética da população brasileira. Inicialmente, a rede foi composta pelo Inca, Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) e Hemocentro de Ribeirão Preto e Unicamp. Até julho de 2007, somente o Inca e o HIAE atuavam, doando para a rede (PEREIRA, 2008). Atualmente, 13 bancos de sangue de cordão umbilical e placentário compõem a rede BrasilCord. Essa iniciativa tem contribuído para a implementação da Política Nacional de Transplantes de Tecidos, Órgãos e Partes do Corpo Humano, regulada pela Lei nº. 9.434 de 1997 (BRASIL, 2011a).

Os transplantes de órgãos têm um alto custo e demandam uma ampla, ágil e organizada rede de sistemas e serviços de saúde. No Brasil, essa intervenção é de particular importância, cuja a responsabilidade do financiamentos e prestação de serviços está, principalmente, sob a competência do SUS. Das cirurgias de transplantes realizadas no país, 95% ocorrem na rede do SUS (BRASIL, 2015).

Nesse contexto, as CTs apresentam-se como uma fonte potencialmente ilimitada de tecidos celulares para o Sistema Nacional de Transplante (SNT), criado em 1997 pelo Decreto nº. 2.268, o qual apresenta uma intensa demanda para reposição de órgãos³⁹. A rede de serviços do SUS, no entanto, atende a uma fração reduzida de usuários, especialmente, devido à escassez de doadores e às falhas da ciência e da gestão em saúde (PEREIRA, 2008).

³⁹ De acordo com o Plano Nacional de Saúde 2012-2015, o SNT abrange 467 estabelecimentos de saúde, contendo 748 serviços de transplantes e 1.047 equipes médicas (BRASIL, 2011a).

Em 2010, registrou-se a maior taxa de doação de órgãos no país. Foram realizados 21.040 transplantes, dos quais 1.695 corresponderam a transplantes de medula óssea e 5.360 foram de órgãos sólidos, tais como: coração, pulmão, fígado, pâncreas e rins. Nesse mesmo ano, realizaram-se 3.305 procedimentos ambulatoriais pelo SUS na área de transplante de córnea (BRASIL, 2011a). A tabela abaixo apresenta os avanços do SNT no biênio 2009-2010.

Tabela 10 – Distribuição do número de transplantes por órgãos realizados no Sistema Único de Saúde, nos anos de 2009 e 2010.

Órgãos, tecidos, células	2009	2010
Córnea	12.723	12.923
Medula	1.531	1.695
Coração	201	167
Rim falecido	2.532	2.946
Rim vivo	1.727	1.714
Pulmão	59	60
Fígado falecido	1.201	1.295
Fígado vivo	121	109
Pâncreas/rim-pâncreas	158	131
Total	20.253	21.040

Fonte: adaptado de Brasil (2011a).

Em 2014, foram realizados aproximadamente 21.500 transplantes de órgãos sólidos e não sólidos (BRASIL, 2015). Estima-se que as terapias celulares com uso de CTs, gradativamente, substituirão essas intervenções de alta complexidade, como o transplante de fígado ou de coração (PEREIRA; QUEIROZ, 2013). Os resultados das atividades de P&D em terapia celular com o uso de CTs podem gerar inovações paradigmáticas, apresentando, assim, o potencial de revolucionar a atenção à saúde.

Outra aplicação promissora das CTs direciona-se ao tratamento das doenças não transmissíveis, especialmente as associadas ao envelhecimento da população brasileira, que também impactam o SUS, demandando o avanço na descoberta de alternativas terapêuticas mais custo-efetivas. Schettert (2008) afirma que as doenças cardiovasculares responderão, mundialmente, como a principal causa de mortalidade, no marco temporal de 2000 a 2030. No Brasil, o estudo de carga de doenças realizado pela Fiocruz (2013) identificou que, em 2008, as doenças cardíacas representavam 8,4% do Daly no sexo masculino, enquanto no sexo feminino

corresponderam a 7,8% do Daly, apresentando-se em 1ª e 2ª posição, respectivamente, na lista das 20 principais enfermidades que acometem os brasileiros.

Mundialmente, diante da liderança das doenças cardíacas como causa da morbimortalidade, Schettert (2008) defende como estratégico para os países assegurar o investimento em linhas de pesquisa sobre terapia celular para essas enfermidades, incluindo ensaios clínicos com CTs, de modo a envolver o setor público e privado.

Atualmente, já é possível também promover a estimulação *in vitro* e *in vivo* do crescimento e diferenciação das CTs neurais. Uma estratégia estudada consiste na possível reposição das células perdidas ou lesionadas pela regeneração do tecido nervoso. O tratamento dos casos decorrentes de doenças relacionadas ao sistema nervoso, especialmente o acidente vascular cerebral (AVC), doença de *Parkinson*, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla e epilepsia também podem ser beneficiadas, assim, com o uso de CTs⁴⁰ (PEREIRA; QUEIROZ, 2013).

De acordo com esses autores, as enfermidades acima listadas afetam diferentes grupos de neurônios, podendo resultar em um conjunto de disfunções neurológicas e motoras. Apresentam em comum a ocorrência de processo inflamatório, que pode ser amenizado após administração de células-tronco. Entre as doenças que acometem o sistema nervoso central, o AVC destaca-se em número de casos. Essa enfermidade apresenta-se em 4º lugar na lista das 20 principais doenças da população brasileira, sendo responsável por 4,4% do Daly no sexo masculino e 4,8% no sexo feminino (FIOCRUZ, 2013).

⁴⁰ A doença de *Parkinson* é descrita na literatura como uma degeneração progressiva neuronal, envolvendo aspectos motores, podendo levar à demência. As pesquisas envolvendo terapia celular para essa enfermidade ainda estão em fase precoce. Em seguida, a esclerose lateral amiotrófica apresenta-se como uma doença degenerativa dos neurônios motores de caráter progressivo, levando à atrofia, atonia, arreflexia (ausência de reflexos) e fraqueza muscular. Compromete os neurônios motores superiores e inferiores além de, geralmente, envolver a região bulbar e o trato piramidal. Ainda há relatos na literatura de que a imunossupressão associada ao transplante de células-tronco neuronais possibilita uma maior sobrevivência delas no sítio da lesão. A esclerose múltipla, uma doença autoimune de caráter inflamatório crônico e desmielinizante, leva à degeneração dos axônios com progressiva incapacidade motora. Os tratamentos existentes, baseados na administração de imunossupressores, são apenas parcialmente efetivos, principalmente em fases mais avançadas da doença. A epilepsia apresenta-se como um distúrbio cerebral que predispõe o indivíduo a crises epilépticas recorrentes e espontâneas causadas por disparos intensos, sincronizados e rítmicos das células neurais no SNC. O tratamento atual é realizado com medicamentos antiepilépticos e, ainda assim, não há garantia da diminuição da progressão da doença. A maioria dos pacientes torna-se refratário aos medicamentos, diminuindo gradativamente a resposta ao tratamento estabelecido. Nesses casos, a realização de cirurgia é passa a ser a alternativa terapêutica complementar aos medicamentos. A comunidade científica já identificou uma melhora do déficit cognitivo e uma redução das crises em pesquisa pré-clínicas com o uso de células-tronco embrionárias, células-tronco mononucleares e, principalmente, células-tronco neurais. A maioria dos estudos descritos, relacionados com modelos animais, relata a melhora dos sintomas parkinsonianos com transplante de células-tronco embrionárias. Até o momento, a maioria das pesquisas que envolvem terapia celular no tratamento de pacientes tanto com AVC, como portadores de Parkinson, buscou respostas quanto à segurança dos métodos (PEREIRA; QUEIROZ, 2013).

Em 2007, foi aprovado no Brasil, o primeiro teste clínico para a avaliação da segurança e a eficácia do transplante de células-tronco da medula óssea para o tratamento de doenças relacionadas ao sistema nervoso. Nesse caso, a epilepsia foi a enfermidade alvo do experimento com CTs (PEREIRA; QUEIROZ, 2012).

As doenças respiratórias também se destacam na lista das 20 principais doenças que acometem a população brasileira. Em 2008, a doença pulmonar obstrutiva crônica foi responsável por 3,5% do Daly no país. Apresentou-se em 8ª posição entre as causas de enfermidade no sexo masculino e em 5º no sexo feminino (FIOCRUZ, 2013). Esse cenário também tem motivado a comunidade científica a estudar a aplicação de CTs no sistema respiratório. Em abril de 2009, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) autorizou uma investigação inédita em humanos que objetivava testar a aplicação de CTs para tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica, pois nos casos mais graves, o transplante de pulmão ainda é a intervenção de escolha (INPI, 2010).

O país busca, assim, desenvolver um ambiente apropriado para a P&D, produção e marco regulatório, eliminando a dependência de tecnologias desenvolvidas no exterior, para qualquer que seja o tipo celular adequado para o tratamento de uma determinada doença. Os avanços da ciência são promissores sinalizando o potencial para que em um futuro próximo os resultados das atividades de P&D sobre CTs possam ser incorporados nos serviços de atenção à saúde do SUS (DECIT, 2010).

O uso das CTs para pesquisa, entretanto, tem colocado na arena política um debate de amplitude internacional sobre as questões ético-religiosas, especialmente no que se refere à obtenção de CT embrionárias (INPI, 2010). Uma das principais questões que polemiza, mundialmente, o estudo com essas células consiste na necessidade de destruir o embrião humano. Esse procedimento para certas culturas e religiões é inaceitável, pois consideram que a vida humana se inicia desde o momento da fecundação, defendendo que o embrião humano tenha todos os direitos assegurados como uma pessoa já nascida (PEREIRA, 2008).

Apesar da expectativa do uso terapêutico dessas células, até julho de 2007, não havia ainda registros internacionais sobre teste clínico com CTs embrionárias em seres humanos (PEREIRA, QUEIROZ, 2013). No Brasil, a Lei nº. 11.105 de 2005, conhecida como Lei de Biossegurança, em seu artigo 5º, regulamentou a utilização das CTs embrionárias (BRASIL, 2005b).

É permitida, para fins de pesquisa e terapia, a utilização de células-tronco embrionárias obtidas de embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro* e não utilizados no respectivo procedimento, atendidas as seguintes condições:

I – sejam embriões inviáveis; ou

II – sejam embriões congelados há 3 (três) anos ou mais, na data da publicação desta Lei, ou que, já congelados na data da publicação desta Lei, depois de completarem 3 (três) anos, contados a partir da data de congelamento.

1º Em qualquer caso é necessário o consentimento dos genitores.

§ 3º É vedada a comercialização do material biológico a que se refere este artigo.

A aprovação do uso de embriões congelados para investigação permite o desenvolvimento de novas linhagens de CTs embrionárias humanas no Brasil, o que é fundamental para a consolidação da P&D em terapia celular no país (PEREIRA, 2008). Outras normativas também compõem o marco regulatório brasileiro, contribuindo para a gestão do uso de CT embrionárias na atividade de pesquisa do país. A Anvisa aprovou em 2006, a Resolução nº 33 que regula o funcionamento dos bancos de células e tecidos germinativos (BCTG) no país. Em 2007, criou-se um grupo de trabalho para elaborar a regulamentação técnica para utilização de CT humanas em pesquisa e em terapias celulares no Brasil (ACERO; ANTUNES, 2011; INPI, 2010).

Apesar de a Lei de Biossegurança, de 2005, ter autorizado a utilização de CTs embrionárias obtidas de embriões humanos para fins de pesquisa, sua constitucionalidade foi contestada pela Procuradoria Geral da República. Entre as falhas da gestão, destaca-se a insegurança jurídica em que a P&D nesse campo precisou enfrentar até 2008, quando o Supremo Tribunal Federal aprovou, sem restrições, a continuidade das investigações (DECIT, 2010). No mesmo ano, a Anvisa aprovou a Resolução nº. 29 que normatiza o cadastro de BCTG (INPI, 2010). De acordo com dados do Sistema Nacional de Produção de Embriões (SisEmbrio), constatou-se que, no início de 2011, já havia mais de 82.000 embriões congelados nas clínicas de reprodução humana assistida do Brasil⁴¹. Entre esses, 2.273 foram doados para pesquisa com CTs (ACERO; ANTUNES, 2011).

⁴¹ O Sistema Nacional de Produção de Embriões (SisEmbrio) é um sistema desenvolvido pela Anvisa, que tem como objetivo criar um banco de dados sobre a produção de células germinativas (oócitos) e embriões humanos armazenados nos bancos de células e tecidos germinativos (BCTGs), mais conhecidos como clínicas de reprodução humana assistida. Esse sistema promove o monitoramento das informações enviadas pelos BCTGs sobre produção de embriões humanos, por meio de técnicas de fertilização *in vitro*, que não foram utilizados no respectivo procedimento (ACERO; ANTUNES, 2011).

O tratamento com o uso de CTs, portanto, ainda não é reconhecido como parte dos protocolos clínicos, cuja efetividade tenha sido comprovada cientificamente. Desse modo, a comunidade científica, de modo geral, ainda considera como experimental. Como a pesquisa sobre CTs é recente no mundo, tornou-se uma oportunidade para a comunidade científica brasileira, que tem aproveitado em relação a outras aplicações da biotecnologia. O Brasil tem fomentado estudos nessa área, especialmente com CTs adultas como objeto de P&D, apresentando vantagens competitivas nesse tópico tecnológico em comparação aos outros países (ABDI; CGEE, 2009a).

O país destaca-se pelo grande número de testes clínicos em andamento com essas células, na perspectiva de avaliar o uso terapêutico em doenças cardíacas; autoimunes, como lúpus e diabetes; trauma de medula espinhal, entre outras. Resultados preliminares indicam que não há efeitos adversos do transplante autólogo de CTs da medula óssea. Esses tratamentos são experimentais e ainda não podem ser oferecidos à população. Além disso, novos nichos de CTs adultas têm sido caracterizados, como material lipoaspirado e a polpa do dente de leite. Ainda é uma falha da ciência, entretanto, o conhecimento sobre as diferentes fontes de CTs e quais dessas conseguem cumprir sua promessa terapêutica de modo seguro e eficaz (PEREIRA, 2008).

A P&D sobre CTs passa a ganhar maior visibilidade na agenda governamental brasileira, no início dos anos 2000, com destaque para a área de cardiologia que também tem mobilizado o interesse da comunidade científica internacional, afirma essa autora. Os estudos clínicos utilizando CT da medula óssea em cardiologia começaram no Brasil em 2002, frente às constatações dos testes pré-clínicos de melhora funcional e da isquemia de áreas do coração, quando as CTs eram utilizadas em animais com infarto agudo do miocárdio (ABDI, CGEE, 2009a).

Em 2002, o MCTI também contribuiu para o avanço da P&D nesse campo ao lançar o Programa Institutos do Milênio (ABDI, CGEE, 2009a). Esse apoiou, por meio do CNPq, o financiamento do Instituto do Milênio de Bioengenharia Tecidual (IMBT), que buscava capacitar o Brasil científica e tecnologicamente em medicina regenerativa. O IMBT mobilizou a cooperação entre Fiocruz; Instituto Nacional de Cardiologia (INC); Instituto Nacional do Câncer (Inca); Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (Into); universidades públicas; hospitais públicos e privados, a fim de desenvolver novas abordagens terapêuticas com o uso de CTs para o reparo de órgãos e tecidos lesados. As áreas de concentração dos pesquisadores

associados ao IMBT eram os biomateriais e as pesquisas translacionais em CTs, que já se encontravam em modelos pré-clínicos (DECIT, 2010).

O IMBT foi uma iniciativa pioneira no país e alcançou avanços promissores nos três anos de existência. No entanto, a segunda chamada pública do Programa Instituto do Milênio não aprovou a proposta do IMBT para continuidade do financiamento. Frente a esse cenário, o Ministério da Saúde garantiu o prosseguimento dos recursos para os projetos em curso (DECIT, 2010).

Esse fato sinaliza que a sustentabilidade do investimento para ações estratégicas induzidas pelo governo ainda é uma falha da gestão, no que se refere à coordenação de políticas em torno de uma visão estratégica sobre as prioridades biotecnológicas da agenda governamental. É necessário fortalecer o diálogo no âmbito do sistema nacional de inovação, de modo a assegurar o financiamento de longo prazo a iniciativas promissoras em áreas de fronteira em que o país apresenta vantagem competitiva, como as CTs.

As pesquisas pré-clínicas e clínicas desenvolvidas durante a vigência do IMBT geraram novos conhecimentos sobre a terapia celular para doenças cardíacas. Entretanto, tornava-se necessário iniciar os ensaios clínicos de fase 3, a partir de investigações multicêntricas para comprovar a eficácia e a segurança da aplicação das CTs no tratamento dessas enfermidades. Frente a esse cenário, o Decit lançou no ano de 2004, em parceria com a Finep, o edital temático ‘Terapia celular’, com a finalidade de financiar o Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiopatias (EMRTCC) (DECIT, 2010).

Essa iniciativa mobilizou 66 centros de pesquisa para atender 1.200 sujeitos de pesquisa, que foram distribuídos igualmente nas quatro áreas de investigação, que foram as seguintes: o infarto agudo do miocárdio; a doença isquêmica crônica do coração; a cardiomiopatia dilatada; e a cardiomiopatia chagásica. Cada uma das instituições participantes enfocou as atividades de P&D em uma dessas doenças⁴² (DECIT, 2010). Essa iniciativa é composta por quatro projetos de P&D que fazem parte da amostra deste estudo. Segundo o Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL,

⁴² O EMRTCC conta com a participação de um centro coordenador, quatro centros-âncora e centros colaboradores localizados em diversos pontos do país. Cabe ao INC, localizado no Rio de Janeiro, a coordenação nacional do EMRTCC. Os centros-âncora selecionados são instituições que apresentam serviço de cardiologia instituído, infraestrutura e experiência em pesquisa clínica e terapia celular. O Hospital Pró-Cardíaco no Rio de Janeiro e a UFRJ responsabilizaram-se pela P&D de CTs para tratamento do infarto agudo do miocárdio; o Instituto do Coração (Incor) da USP para doença isquêmica crônica do coração; o INC para a cardiomiopatia dilatada; e o Hospital Santa Izabel e o Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz (CPqGM) da Fiocruz, ambos na Bahia; dedicaram-se para a terapêutica em cardiomiopatia chagásica. Os centros colaboradores, por sua vez, são hospitais que dispõem de serviço de cardiologia instituído e estão capacitados a recrutar sujeitos de pesquisa para o estudo (DECIT, 2010).

2013a) e a base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a), foram alocados R\$ 12.739.000,00 para a execução desses projetos, por meio do mecanismo de fomento nacional.

Mundialmente, o EMRTCC é considerado uma ação pioneira. Sua metodologia tem sido replicada em outros países para estudar algumas das cardiopatias abordadas. Os resultados têm o potencial de, em curto prazo, abrir caminhos para que cirurgias, medicamentos e até transplantes de coração sejam substituídos pela terapia celular com o uso de CTs. Essa indução do Decit, operacionalizada pela Finep, é a precursora da conformação da Rede Nacional de Terapia Celular (RNTC). Esse esforço do setor saúde tem gerado um cenário propício para que Brasil assumira uma posição de destaque no mapa tecnológico internacional da P&D em terapia celular com CTs (ABDI; CGEE, 2009a).

Em 2005, outra iniciativa relevante foi o lançamento do 2º edital temático de ‘Terapia celular’, operacionalizado via CNPq e com a participação orçamentária do fundo setorial de saúde. De acordo com o Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e a base de dados gerencial interna do Decit (2014), a análise estratégica da amostra desta tese constatou que essa chamada pública investiu em 42 projetos, cujo objeto central da P&D é a terapia celular com o uso de CTs, que foram beneficiados com R\$ 10.082.669,98 de recursos públicos.

O Decit destacou a conquista da USP em desenvolver a primeira linhagem brasileira de CTs embrionárias humanas, como um importante resultado alcançado entre essas atividades de P&D. Outro consistiu no desenvolvimento da primeira linhagem brasileira de iPSC pela UFRJ e pelo Instituto Nacional de Cardiologia (INC) (DECIT, 2010; BRASIL, 2010a).

No ano de 2008, o Decit (2010) e o CNPq lançaram outro edital temático para fomentar projetos de pesquisa básica, pré-clínica e clínica sobre CTs, que também contou com a contribuição orçamentária do fundo setorial de saúde. Essa ação resultou no investimento de R\$ 10.644.620,98 para a execução de 52 projetos de P&D com CTs, conforme os registros do Sistema Pesquisa Saúde (2013) e base de dados do Decit (2014). Nesse mesmo ano, já havia 2.843 grupos de pesquisa dedicados a estudos sobre terapia celular com o uso de CTs registrados no Diretório do CNPq (ACERO; ANTUNES, 2011).

Paralelamente às atividades de P&D, o Brasil investiu também em infraestrutura para enfrentar os desafios da terapia celular com o uso de CT, cujos processos de isolamento, purificação e cultivo demandam tecnologia de ponta e custo elevado. Frente a essa necessidade, o ano de 2008 foi marcado também pela implantação de centros de tecnologia celular (CTC) no país. A indução ocorreu via chamada pública, resultante da parceria entre Decit, Finep e

BNDES. Foram alocados R\$ 28 milhões para infraestrutura dos oito CTC selecionados⁴³. A perspectiva é que os CTC contemplados possam produzir, em condições de boas práticas de manufatura (BPM), os mais diversos tipos de CTs humanas para fornecer aos ensaios clínicos da Rede Nacional de Terapia Celular (RNTC), tais como: CT pluripotentes embrionárias e iPSC; e as CTs multipotentes adultas hematopoiéticas, mesenquimais, cardíacas e neurais (DECIT, 2010).

A continuidade da indução, em âmbito nacional, na P&D em CTs resultou na implantação da RNTC, que passou a agregar 52 grupos de pesquisa, que foram beneficiados nas três edições dos editais temáticos de ‘Terapia celular’, lançados pelo Decit e parceiros, em 2004, 2005 e 2008. Esse esforço do SUS no fomento científico e tecnológico favoreceu à cooperação internacional do país com a Argentina, no Programa Binacional de Terapia Celular (Probitec), criado em 2011 (DECIT, 2010; BRASIL, 2010a).

Essas foram as iniciativas do Decit diretamente relacionadas à P&D em terapia celular com o uso de CTs. Na análise da amostra desta tese, verificou-se que outros cinco editais temáticos também apoiaram investigações com esse objeto de estudo. Desse modo, o Decit, em colaboração com os parceiros, aprovou um total de 121 projetos, no período de 2004 a 2012. Todos foram selecionados por meio do mecanismo de fomento nacional. Esses projetos de P&D sobre CTs foram beneficiados com um total de recursos públicos na ordem de R\$ 43.569.653,83, sendo R\$ 31.066.483,82 provenientes do orçamento do Decit e R\$ 12.503.170,02 dos parceiros, que foram a Capes/MEC e fundos setoriais (CT-Biotecnologia, CT-Saúde e CT-Infra) (BRASIL, 2013a, 2014a). A tabela a seguir apresenta esses dados.

⁴³ Os CTC selecionados são o Núcleo de Terapia Celular e Molecular da Universidade de São Paulo (SP); a USP (SP); a Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (SP); o Instituto de Biociências da USP, em parceria com o Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ; o INC (RJ); o Monte Tabor/ Hospital São Rafael (BA); a Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PR); e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS) (DECIT, 2010).

Tabela 11 – Distribuição dos editais temáticos do Decit/Sctie/MS e parceiros que aprovaram as atividades de P&D em terapia celular com o uso de células-tronco, no período de 2004 a 2012, segundo o total de investimento em Reais e o número de projetos.

Editais temáticos nacionais	Recursos por edital em R\$	Nº. de projetos
Violência, acidentes e trauma (2004)	82.124,05	1
Terapia celular – EMRTCC (2004)	12.739.000,00	4
Assistência farmacêutica (2005)	49.925,00	1
Terapia celular (2005)	10.082.669,98	42
Renorbio (2006)	856.868,25	1
Terapia celular (2008)	10.644.620,98	49
Pós-Doc SUS (2009)	4.482.000,00	9
Pesquisa translacional em terapia celular (2012)	4.632.445,57	14
Total	43.569.653,83	121

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).
Elaboração própria.

Esses dados sinalizam que o EMRTCC conseguiu concentrar a maior alocação de recursos por atividade de P&D, com uma estimativa de R\$ 3.184.750,00 por projeto. Os editais temáticos lançados em 2005 e 2008, beneficiaram juntos 91 (75,2%) dos projetos bianuais de P&D em CTs, no entanto, a média por projeto é de R\$ 240.063,57 e R\$ 217.237,16, respectivamente (BRASIL, 2013a, 2014a). Esse resultado demonstra a pulverização dos recursos públicos. Contudo, o referencial teórico apresentado destaca que a P&D com CTs demanda tecnologia de alto valor agregado, apresentando alto custo, cuja sustentabilidade de recursos é necessária em médio e longo prazos, para promover a tradução do conhecimento da pesquisa básica à aplicação clínica.

Desse modo, recomenda-se que os futuros editais temáticos apoiados pelo fomento nacional concentrem o investimento na RNTC, apoiando poucos projetos com maior envergadura. Sugere-se a continuidade do financiamento da pesquisa básica, especialmente, para avançar no controle do uso dos diferentes tipos de CTs, como também do processo de regeneração do tecido celular dos órgãos que mais demandam por transplantes no SUS, como apresentado anteriormente. Para os estudos pré-clínicos e clínicos, é recomendável que a indução das linhas de investigação oriente o fomento para a aplicação das CTs na terapêutica das seguintes enfermidades: cardiovasculares, neuromotoras, esclerose múltipla, AVC, *Parkinson*, mal de *Alzheimer* e diabetes.

Ao estabelecer um diálogo entre o referencial teórico apresentado e o alvo terapêutico que futuramente pode vir a ser adotado com o uso das CTs, constatou-se que a comunidade científica do Brasil tem se dedicado a comprovar cientificamente o uso das CTs, como alternativa terapêutica, para um conjunto de enfermidades, que afetam diferentes tecidos celulares, órgãos e sistemas fisiológicos. Verificou-se na avaliação da amostra deste estudo quatro atividades de P&D em CTs para tratamento da diabetes, três de doenças pulmonares, três da esclerose múltipla, duas do AVC, uma da epilepsia, uma da doença de *Parkinson* e uma da doença do enxerto contra o hospedeiro, relacionada aos transplantes, de acordo com o conteúdo apresentado nos resumos registrados no Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a).

As atividades de P&D que utilizaram as CTs para a terapêutica de doenças cardíacas lideraram a mobilização de recursos dos editais temáticos lançados pelo Decit e parceiros, recebendo R\$ 16.996.391,97 (39%) dos recursos destinados para a investigação em CTs. Outro comportamento foi constatado ao se avaliar a enfermidade alvo por número de projetos aprovados no período de 2004 a 2012. Os que enfocaram as doenças relacionadas ao sistema nervoso predominaram em termos quantitativos, com 27 (22,3%) projetos contemplados que receberam R\$ 7.294.191,63, conforme o Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a). A tabela a seguir apresenta o quantitativo de investimentos direcionado à P&D com CT para terapêutica de determinados tecidos celulares, órgãos ou sistema fisiológico.

Tabela 12 – Distribuição dos projetos de P&D em células-tronco por alvo terapêutico, investimento em Reais e número de projetos, resultantes da indução do Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio dos editais temáticos nacionais, no período de 2004 a 2012.

Órgãos, tecidos, sistemas fisiológicos	Investimentos em Reais	Nº. de projetos
Sistema respiratório	217.388,48	1
Sistema nervoso	7.294.191,63	27
Coração	16.996.391,97	19
Sangue	125.986,7	2
Vasos sanguíneos	1.011.845,58	4
Fígado	1.081.364,78	4
Intestino	100.000,00	1
Uretra	133.200,00	1
Rim	1659033,75	6
Tecido ósseo	1.304.371,27	8
Tecido cartilaginoso	347.261,00	2
Tecido cutâneo	496.000,00	2
Tecido muscular	877.350,00	3
Tecido celular neoplásico	100.000,00	1
Tecido adiposo	390.753,4	2
Tecido endotelial	613.944,24	2
Tecido auditivo	190.000,00	1
Tecido ocular	292.337,02	2
Tecido celular (inespecífico)	4.461.164,88	18
Dois ou mais tecidos celulares de órgãos diferentes	5.877.069,13	15
Total	43.569.653,83	121

Fonte: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a). Elaboração própria.

Esse cenário está de acordo com as prioridades de investigação para a terapia celular com o uso de CTs expressas nas agendas nacionais sanitária e de desenvolvimento tecnológico. Apenas as doenças auditivas não estavam incluídas nessas agendas e foram contempladas em um projeto aprovado pelo Decit e parceiros. Ao passo que, na área de transplantes, as córneas lideram as intervenções no SUS. Desse modo, vale a pena estimular a comunidade científica sobre a possibilidade de também investigar o uso terapêutico das CTs para regeneração celular das córneas.

Desses 121 projetos apoiados, 58,7% (71) prosseguiram desde a indução realizada pelo Decit, com base na mobilização dos pesquisadores principais em conseguir cofinanciamento para assegurar a continuidade da atividade de P&D em andamento. As iniciativas das FAP,

CNPq, Finep e Capes foram os mecanismos que disponibilizaram, predominantemente, os recursos para o prosseguimento desses projetos. Destaca-se também a participação do BNDES no cofinanciamento de quatro projetos de P&D em CTs (BRASIL, 2013a; CNPq, 2014).

Sobre as parcerias, constatou-se que os investigadores principais beneficiados pelo mecanismo de fomento nacional participavam também de dez INCTs relacionados com a área de Biotecnologia, sendo que dois são diretamente relacionados à P&D em CTs. Trata-se do INCT de Células-Tronco em Doenças Genéticas Humanas e do INCT em Células-Tronco e Terapia Celular (BRASIL, 2013a; CNPq, 2014).

Esse dado aponta a importância do mecanismo de fomento nacional também em promover a articulação dos INCTs com a RNTC. Além dessa rede, os projetos induzidos pelo Decit contribuíram para a implementação ou fortalecimento de outras 12 redes de pesquisa, no entanto não se identificou a criação da Rede Nacional de Engenharia Tecidual, como recomendado pela agenda nacional de desenvolvimento tecnológico (BRASIL, 2013a; CNPq, 2014).

O referencial teórico apresentado aponta que a criação de infraestrutura; a formação de rede de investigação; o fortalecimento de grupos de pesquisa; e o fomento à P&D concentram-se no setor público. Na amostra analisada, não foram identificadas parceiras entre universidade ou centros de pesquisa públicos e empresas para a execução de atividades de P&D em CTs. Desse modo, é importante ampliar o debate sobre o papel do setor privado no desenvolvimento científico e tecnológico na área de terapia celular com o uso de CTs no Brasil. O quadro a seguir apresenta os resultados qualitativos sobre os objetos de P&D em CTs que deram continuidade e as parcerias estabelecidas.

Quadro 12 – Resultados qualitativos das atividades de P&D em terapia celular com o uso de células-tronco que prosseguiram ou formaram parcerias, desde o ano de aprovação nos editais temáticos nacionais, lançados entre 2004 e 2012, pelo Decit/Scie/MS e parceiros.

Objeto principal da P&D	Ano	Parcerias e continuidade do financiamento
EMRTCC – Cardiopatia chagásica	2004	Pesquisa é parte do EMRTCC. Coordenador faz parte da Rede Nacional de Pesquisa em Terapia Celular. Seguiu com projetos relacionados, com apoio financeiro via edital promovido pelo Decit para Renorbio e outras iniciativas do CNPq.
EMRTCC – Cardiopatia dilatada	2004	Projeto de P&D em seguimento, não especifica fontes de financiamento. Coordenador faz parte da Rede Nacional de Pesquisa em Terapia Celular.
EMRTCC – Cardiopatia decorrente do infarto agudo do miocárdio	2004	Projeto de P&D em seguimento, não especifica fontes de financiamento. Coordenador faz parte da Rede Nacional de Pesquisa em Terapia Celular
EMRTCC – Cardiopatia do miocárdio isquêmica	2004	Pesquisa em cooperação com o Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP). Projeto de P&D em seguimento, não especifica fontes de financiamento. Coordenador faz parte da Rede Nacional de Pesquisa em Terapia Celular
Caracterização de canais iônicos na regulação da proliferação e diferenciação de células-tronco, por meio da técnica de <i>patch-clamp</i>	2005	Coordenador faz parte da Rede de Nanotecnologia Molecular e de Interfaces (Renami), do INCT – Inami e do <i>Institute of Physiology and Biophysics</i> , IPB, Uzbekistan. Desde 2009 segue com pesquisa nesse campo com recursos do CNPq.
Características de expansão e diferenciação de células-tronco mesenquimais humanas derivadas de líquido amniótico e de sangue de cordão umbilical obtidos durante o segundo trimestre de gestação. Construção de um banco de células mesenquimais, caracterizadas por seu perfil imunogenético, para futura utilização em ensaios clínicos	2005	Continuidade dessa pesquisa, mas na Plataforma <i>Lattes</i> o coordenador não especifica a fonte de financiamento
Caracterização das populações celulares que constituem os nichos de células-tronco na medula óssea e de mecanismos de controle da função de células-tronco	2005	Seguimento de pesquisas relacionadas com apoio do CNPq.
Caracterização de estímulos químicos e físicos para diferenciação de células-tronco humanas embrionárias e adultas em cardiomiócitos e componentes vasculares para reparação cardiovascular	2005	Pesquisas relacionadas seguem com apoio do CNPq.
Controle da aneuploidia e diferenciação neural em células-tronco embrionárias humanas	2005	Segue com o projeto de consolidação de PD&I nas unidades do Rio de Janeiro e São Paulo do Laboratório Nacional de Células-Tronco Embrionárias. Na Plataforma <i>Lattes</i> , o pesquisador principal não especifica a fonte de financiamento.
Estudo da infecção das células progenitoras da medula óssea pelo vírus linfotrópico para célula T humana (HTLV-I) em pacientes portadores mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia espástica tropical.	2005	Desde 2006, segue esse projeto com financiamento do CNPq e Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fiocruz.

Estudo da resposta imune celular e humoral na terapia com células-tronco autólogas para tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca	2005	Pesquisas relacionadas foram apoiadas pelo CNPq em 2008 e Fapesp em 2010. Coordenador participa do INCT de Investigação em Imunologia e foi contemplado no edital de 'Câncer' em 2008 para P&D de vacina terapêutica para neoplasias malignas.
Estudo dos mecanismos de reparação de DNA e de remodelagem de cromatina associados ao processo de transdiferenciação de células-tronco mesenquimais humanas	2005	Prestação de serviços tecnológicos para avaliação do potencial genotóxico de agrotóxicos, fármacos e amostras ambientais dos mecanismos de reparação de DNA em células tumorais humanas associadas à ação citotóxica e genotóxica de drogas quimioterápicas para o câncer de mama, com recursos do CNPq e Capes, desde 2005. Parceira com o Instituto de Educação para Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação Tecnológica Royal, São Roque, SP.
Estudo <i>in vitro</i> do potencial de diferenciação de células tronco mesenquimais humanas a cardiomiócitos pelo óxido nítrico para utilização em terapia celular	2005	Coordenador participa do INCT para Diagnóstico em Saúde Pública e do Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP), o qual está integrado à Rede de Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologia (Sisnano).
Expansão <i>ex vivo</i> de células-tronco mesenquimais e hematopoiéticas de placenta/cordão umbilical para reconstituição terapêutica	2005	Segue com P&D nesse campo apoio do CNPq e da FAP de Santa Catarina.
Indução de condrogênese a partir de células de cordão umbilical humano estimuladas com TGF-B1, IGF, BMP-2 e BMP-7	2005	O projeto desenvolveu-se no período de 2005 a 2009. Seguiu com P&D nesse campo com apoio do CNPq e Fapesp.
Isolamento, caracterização, cultura, expansão e avaliação do potencial vasculogênico <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de células-tronco pluripotenciais do adulto com capacidade de diferenciação endotelial	2005	Coordenador participa do Centro de Terapia Celular de Ribeirão Preto e da RNTC.
Moléculas Envolvidas no Endereçamento de Células-Tronco Humanas	2005	Segue com P&D nesse campo com recursos CNPq e Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Faperj). Coordenador teve projetos correlacionados e apoiados nos editais de 'Terapia Celular – 2008' e do 'Pós-Doc SUS' em 2009.
Uso de proteínas pró-angiogênicas, para otimização do cultivo de precursores endoteliais circulante, isoladas do sangue periférico de indivíduos adultos e saudáveis, visando ao desenvolvimento de um produto final que possa ter aplicação na terapia angiogênica.	2005	P&D nesse campo é para reparo de lesões isquêmicas e ao câncer. Segue com pesquisa nessa área, não especifica recursos. Já desenvolveu projeto relacionado em cooperação com UFRJ. Teve projeto co-relacionado apoiado no edital de Terapia Celular 2008.
Novas perspectivas em Transplante renal e de ilhotas com células-tronco mesenquimais	2005	Segue em P&D nesse campo com apoio do CNPq. Coordenador participa do INCT – FCx. Tem experiência de colaboração com <i>Leukemia Research Foundation</i> , LRF, Grã-Bretanha, <i>The Welcome Trust</i> , TWT, Grã-Bretanha. Teve projeto correlacionado e apoiado no edital de 'Terapia Celular – 2008'.
Plasticidade e fenômenos inflamatórios no tratamento da lesão isquêmica cerebral e da lesão raquimedular com células-tronco	2005	Segue com P&D nesse campo e recursos do CNPq.
Terapia celular pelo transplante autólogo de células-tronco de medula óssea em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico	2005	Coordenador participa de comitês da ABDI e Anvisa. Teve projetos correlacionados e contemplados nos editais de 'Terapia celular – 2008', 'Pós-Doc SUS' em 2009 e 'Pesquisa translacional' em 2012.
Terapia celular com a utilização de células-tronco derivadas de medula óssea na reparação do tecido ósseo	2005	Essa pesquisa com apoio do Fapesp e CNPq.

Terapia com células-tronco em Infarto do Miocárdio Experimental: Estudos da Qualidade das Células, da Forma de Administração e de Marcadores de Remodelamento Ventricular	2005	Coordenador participa do INCT – Avaliação de Tecnologias em Saúde
Terapias celulares e gênicas em isquemia tecidual	2005	Coordenador tem experiência de cooperação com Cellqualis Serviços Laboratoriais (Brasil) e Excellion Serviços Biomédicos (Brasil). Teve projetos de pesquisa correlacionados e contemplados no edital de ‘Terapia Celular – 2008’.
Terapias com células tronco para o tratamento de doenças renais	2005	Esse projeto ocorre em cooperação com Hospital Santa Izabel (Bahia), UFRJ, da Universidade Federal da Bahia (Ufba), da Unifesp e da Universidade Federal Fluminense. Coordenador participa da Rede para a Investigação do Potencial Terapêutico de Células-Tronco Multi e Pluripotentes em Doenças Renais para definição e desenvolvimento de modelos pré-clínicos para o tratamento de nefropatias prevalentes. Contou também com apoio da iniciativa do Decit e CNPq no edital de ‘Pesquisa translacional’ em 2012 para projeto correlacionado.
Terapias celulares em modelo murino pré-clínico de retinose pigmentar	2005	Coordenador participa da Rede de Terapia Gênica. Teve projeto co-relacionado contemplado no edital de ‘Terapia celular – 2008’.
Transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea para promover a angiogênese na cardiopatia isquêmica	2005	Coordenador teve projeto correlacionado e contemplado no edital de ‘Terapia Celular – 2008’.
Transplante autólogo de células-tronco da medula óssea na miocardiopatia dilatada não isquêmica	2005	Essa pesquisa segue com apoio da Capes e do PPSUS- RS na edição de 2010. Coordenador participa da Rede Gaúcha de Células Tronco e Terapia Celular. Teve projeto correlacionado contemplado no edital de ‘Pesquisa translacional’ em 2012.
Transplante de células-tronco hematopoiéticas para diabetes mellitus do tipo I, esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica	2005	Essa pesquisa segue com apoio do CNPq e Capes. Coordenador faz parte do Centro de Terapia Celular, da RNTC e do INCT em Células Tronco e Terapia Celular. Teve projetos contemplados nos editais de ‘Terapia celular – 2008’ e no ‘Pós-Doc SUS’ em 2009.
Uso de cDNA <i>microarrays</i> na análise do transcriptoma durante a diferenciação de células-tronco humanas em osteoblastos	2005	Pesquisa relacionada segue com apoio do CNPq. Coordenador foi contemplado com projeto correlacionado no edital ‘Terapia celular – 2008’.
Uso de células-tronco mesenquimais, hematopoéticas e neurais na regeneração de lesões raquimedulares induzidas por laminina ácida	2005	Essa pesquisa segue na fase de ensaio clínico. Na Plataforma <i>Lattes</i> , não há a especificação da fonte de financiamento. Coordenador teve projeto sobre células-tronco e laminina apoiado também pelo edital de ‘Terapia celular – 2008’.
Utilização de células-tronco adultas no tratamento de cicatrizes queloidianas e de lesões nervosas periféricas	2005	Pesquisas relacionadas seguem com apoio do CNPq. Teve projeto sobre células-tronco contemplados nos editais de ‘Violência, acidentes e traumas’ em 2004 e ‘Pós-Doc SUS’ em 2009.
Desenvolvimento de hormônios celulares recombinantes e de processos de isolamento e aplicação de células-tronco associadas ou não a materiais biocompatíveis para suporte de aplicação das células. Outro resultado consiste na elaboração de protocolos terapêuticos para utilização dessas tecnologias	2006	Esse projeto se desenvolveu de 2006 a 2012. Segue com estudos relacionados à plataforma para produção de células-tronco pluripotentes, com auxílio financeiro via CNPq e Fapesb.

Utilização de células-tronco mesenquimais no reparo da osteonecrose e reconstrução de perdas ósseas.	2008	Segue com estudo <i>in vitro</i> e pré-clínico nesse campo com recursos do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (Into).
Nanopartículas magnéticas na expansão <i>in vitro</i> de células-tronco embrionárias humanas	2008	Desde 2008 segue com pesquisa sobre o mecanismo de ação de produtos naturais ou sintéticos, biomateriais ou nanopartículas magnéticas empregando-se culturas de células. Coordenador participa da Rede Goiana de Pesquisa em Revestimentos Inovadores para Dispositivos Médicos. Desde 2009 participa do INCT em Nanobiotecnologia – Marcação Celular.
Novo método de isolamento de células-tronco mesenquimais multipotentes da medula óssea humana para aplicação em protocolos de terapia celular	2008	Essa pesquisa segue com apoio do CNPq.
Bases moleculares da diferenciação de células-tronco e progenitoras neurais na terapia celular	2008	Essa pesquisa seguiu com apoio da Fapesp, Instituto Butantan e CNPq.
Avaliação do potencial terapêutico e biotecnológico de células-tronco isoladas de folículo piloso humano para o desenvolvimento de nova cobertura cutânea que permita a regeneração das camadas dérmicas e epidérmicas.	2008	Essa pesquisa seguiu com apoio do CNPq, Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina e Capes. Coordenador faz parte da RNTC, Instituto Virtual da Glia e Instituto Nacional de Neurociências Translacional (INNT).
Diferenciação de hepatócitos a partir de células-tronco de cordão umbilical e desenvolvimento de ensaio pré-clínico, visando o transplante-ponte em pacientes com insuficiência hepática	2008	Essa pesquisa prossegue em parceria com a USP (Hospital Universitário e Núcleo de Terapia Celular e Molecular - Nucel) com apoio financeiro do CNPq e Fapesp. Coordenador participa do INCT – Instituto de Investigação em Imunologia. Desde 2010, também desenvolve plataforma de células-tronco mesenquimais humanas com fundos do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein e cooperação com <i>Weizmann Institute Of Science</i> (Israel).
Avaliação da eficácia de diferentes tipos de células-tronco de origem animal na terapia da doença cardíaca isquêmica e na cardiomiopatia chagásica.	2008	Coordenador participa da RNTC, do INCT de Investigação em Imunologia e possui experiência na gestão do Decit/Sctie/MS. Teve projetos correlacionados e contemplados nos editais de ‘Terapia celular – 2008’ e ‘Pós-Doc SUS’ em 2009.
Avaliação do transplante de células precursoras neurais em modelos experimentais de epilepsia	2008	Seguiu com essa pesquisa com apoio da Fapesp.
Mecanismos da regulação pós-transcricionais da auto-renovação em células-tronco mesenquimais humanas - análise funcional das proteínas pumilio2 e dzip1	2008	Seguiu com essa pesquisa com apoio do CNPq. Segue com projeto relacionado em cooperação com IBMP e USP.
Uso de células-tronco mesenquimais humanas de cordão umbilical e de líquido amniótico na regeneração funcional da lesão de medula espinhal e na hipóxia-isquemia cerebral neonatal em ratos	2008	Segue essa pesquisa com apoio do CNPq.
Geração de células-tronco pluripotentes induzidas (iPS) humanas utilizando vetores lentivirais e adenovirais	2008	Coordenador foi contemplado por iniciativas do Decit em parceria com Finep para desenvolvimento do Fator VIII e IX, por contratação direta, para constituição da Rede Nacional para Fatores Plasmáticos. Participa da Rede de Laboratórios de Sangue e

		Hemoderivados e do INCT em Células-Tronco e Terapia Celular. Teve projeto contemplado no edital de 'Pesquisa translacional' em 2012.
Análise da expressão de grupos de genes durante a diferenciação osteoblástica de células tronco mesenquimais adultas humanas e murinas	2008	Segue com apoio do CNPq e esse projeto é continuidade do financiado por meio do edital 'Terapia celular – 2005'.
Reprogramação de células adultas de tecido adiposo em células-tronco pluripotentes e cardiomiócitos	2008	Essa pesquisa desenvolve-se em parceria com Incor HCFMUSP. Segue com pesquisa nesse campo com apoio do CNPq para os ensaios clínicos desde 2012. Coordenador teve projetos correlacionados e contemplados nos editais de 'Terapia celular – 2005' e de 'Pesquisa translacional' em 2012.
Avaliação do uso de células tronco humanas derivadas de tecido adiposo na neovascularização de membros isquêmicos de camundongos. Estudo pré-clínico da terapia celular na doença arterial periférica crônica (DAPc)	2008	Desde 2006, segue com esse projeto com fundos CNPq e Fapesp. Faz parte do INCT do Sangue.
Terapia do diabetes mellitus com células-tronco mesenquimais	2008	Essa pesquisa segue com apoio do CNPq e da Capes. Coordenador faz parte do Centro de Terapia Celular, da RNTC e do INCT em Células Tronco e Terapia Celular. Teve projetos contemplados nos editais de 'Terapia celular - 2005' e no 'Pós-Doc SUS' em 2009.
Caracterização do estado epigenético de uma nova linhagem de células-tronco embrionárias humanas	2008	Essa pesquisa continua em desenvolvimento, mas não há registro da fonte de financiamento no currículo <i>lattes</i> do coordenador, que teve projetos correlacionados e contemplados nos editais de 'Terapia celular – 2005' e 'Pós-Doc SUS' em 2009.
Estudo histomorfométrico e imunohistoquímico da uretra de ratas adultas, com injeção de células-tronco de medula óssea após trauma simulado de parto, e da uretra de camundongos fêmeas adultas	2008	Essa pesquisa segue com financiamento da Fapesp.
Diferenciação de células-tronco embrionárias e mesenquimais de pele e de polpa dentária em osteoblastos e em células beta pancreáticas, visando à terapia celular de doenças degenerativas	2008	Essa pesquisa segue com apoio da Fapesp e com iniciativas relacionadas com financiamento do BNDES, CNPq e Finep. Coordenador participa do Nucel e da RNTC. Teve projetos contemplados no edital de 'Terapia celular – 2005'.
Uso de células-tronco humanas imaturas de polpa de dente em modelos animais experimentais de doenças traumáticas adquiridas e neurológicas	2008	Essa pesquisa contou também com o apoio financeiro da Unifesp (Pró-Reitoria de Pós-Graduação). De 2009 a 2012, esse projeto tem contado com recursos provenientes via INCT em Célula-Tronco e Terapia Celular. Coordenador participa do Nucel e do INCT em Células-Tronco e Terapia Celular.
Efeito de peptídeos derivados da quimiocina SDF-1/CXCL12 sobre a migração, proliferação, sobrevivência e diferenciação de células-tronco neurais	2008	Essa pesquisa também contou com apoio da Fapesp de 2008 a 2011. Coordenador participa da Rede de Estudos das Células-Tronco Neurais e Nichos Neurogênicos (RECTNiNe), apoiada pelo CNPq, e da RNTC.
Estudo pré-clínico do uso terapêutico de células progenitoras endoteliais pré-condicionadas <i>ex vivo</i> na revascularização de tecidos isquêmicos	2008	Coordenador tem experiência de PPP. De 2008 a 2012, tem projeto de cooperação com a Finep e Quibasa para P&D de diagnóstico da dengue e da hepatite C (HCV). Em 2012, iniciou a cooperação com Pharmaxis para avaliação de inibidores de SSAO em modelos de

		fibrose pulmonar; GSK para desenvolvimento de drogas anti-inflamatória com foco em dengue e infecção de influenza A. Participa do INCT – Dengue.
Mapeamento do nicho regenerativo em lesões teciduais e potencial de resposta de populações específicas de células-tronco adultas	2008	Segue com estudo <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> sobre o uso de CT para reparação de lesões ósseas, de cartilagem, epiteliais e cardíacas, mas no currículo <i>lattes</i> do coordenador não especifica as fontes de financiamento. Coordenador participou do Instituto do Milênio Rede de Terapia Gênica. Experiência de colaboração com a Cellvet Medicina Regenerativa e Consultoria Científica (Brasil).
Células-tronco mesenquimais adultas na regeneração e reparo em de lesões renais agudas e crônicas, abordando a análise do papel da interação com o sistema imune e da inibição da transição epitelio-mesenquimal.	2008	Segue com essa pesquisa, mas não especifica as fontes de financiamento na Plataforma <i>Lattes</i> . Coordenador teve projetos contemplados nos editais de Terapia Celular nas edições de 2005 e de 2008. Participa do INCT – FCx. Teve projeto contemplado no edital de ‘Terapia celular – 2005’.
Inibição da propriedade tumorigênica de células-tronco embrionárias humanas por silenciamento gênico.	2008	Segue com pesquisas relacionadas a esses temas com o apoio do CNPq, da Capes e da Fapesp. Coordenador participa da RNTC, do INCT de Células-Tronco em Doenças Genéticas Humanas. Tem experiência de cooperação com o <i>Ludwig Institute for Cancer Research</i> e <i>National Science Foundation</i> .
Terapias celulares de doenças pulmonares e renais prevalentes, entendendo os mecanismos celulares e moleculares em pacientes com silicose	2008	Essa pesquisa mobiliza a cooperação de 12 laboratórios e 3 instituições de pesquisa. Também conta com o apoio financeiro da Faperj, CNPq e Capes. Coordenador participou do Instituto do Milênio-Rede de Terapia Gênica e teve projeto também contemplado no edital ‘Pós-Doc SUS’ em 2009.
Diferenciação <i>in vitro</i> de cardiomiócitos a partir de células-tronco mesenquimais, abordando a indução programada da expressão genica.	2008	Coordenador teve projeto correlacionado e contemplado no edital de ‘Terapia celular – 2005’.
Mecanismos de controle do ciclo celular de células-tronco embrionárias	2008	Coordenador tem experiência de cooperação com o <i>Ludwig Institute for Cancer Research</i> . Teve projeto contemplado no edital de ‘Terapia celular – 2005’.
Desenvolvimento de terapia celular e terapia gênica na deficiência auditiva, abordando a sinalização e diferenciação das células do órgão de Corti.	2008	Essa pesquisa segue com apoio da Fapesp e CNPq. Coordenador tem experiência de colaboração com a <i>American Academy Of Otolaryngology Head and Neck Surgery Foundation</i> (EUA); e a <i>International Federation of Otorhinolaryngological Societs</i> (Bélgica). Participou do Instituto do Milênio de Bioengenharia Tecidual. Teve projetos correlacionados e contemplados nos editais de ‘Terapia celular (EMRTCC) – 2004’ e ‘Renorbio’ em 2006. Detentor do pedido de patente registrado no INPI, desde 1991, sobre ‘Implante coclear com transmissão ótica através da membrana timpânica’.
Células-tronco na regeneração do nervo ulnar de equinos	2008	Segue esse projeto desde 2008 com fundos do CNPq e da FAP do Distrito Federal. Tem projetos relacionados que contam com fundos do <i>Medical Research Council</i> .
Terapia celular em modelos animais de doenças neurológicas	2008	Essa pesquisa segue, mas o Coordenador não especifica na Plataforma <i>Lattes</i> a fonte de financiamento. Coordenador participa de comitês da ABDI e Anvisa. Teve projetos contemplados no edital de ‘Terapia celular – 2005’ e no de ‘Pesquisa translacional’ em 2012.

Análise epigenética de células-tronco mesenquimais da medula óssea na indução adipogênica	2008	Coordenador foi contemplado com projeto correlacionado e contemplado no edital de 'Terapia celular – 2005'.
Ação de células mesenquimais derivadas do tecido adiposo na regeneração de lesões cartilaginosas do joelho de coelhos.	2008	Coordenador participa do INCTS.
Células-tronco mesenquimais de líquido amniótico humano (CTLA – II). Características dos processos de diferenciação e utilização em modelos animais de lesão de medula espinal e doença renal crônica	2008	Coordenador participa do INCT – FCx.
Terapia celular para lesões raquimedulares crônicas e agudas	2008	Continuidade dessa pesquisa, dando início a fase de ensaio clínico, mas não há o registro da fonte de financiamento no currículo <i>Lattes</i> do coordenador. Coordenador teve projeto correlacionado contemplado no edital de 'Terapia celular – 2005'.
Papel da adesão celular no recrutamento de progenitores endoteliais circulantes por sítios isquêmicos	2008	Teve projeto correlacionado e contemplado no edital de 'Terapia Celular - 2005'
Células-tronco mesenquimais e células t reguladoras do tecido adiposo humano, abordagem sobre a interação e imunorregulação	2008	Continuidade dessa pesquisa, mas não há registro na Plataforma <i>Lattes</i> da fonte de financiamento. Coordenador participa da Rede Brasileira para Análise da Instabilidade de Células-Tronco Mesenquimais, do Instituto de Investigação em Imunologia e do Grupo de Estudo em Terapia Celular (GETEC), que conta com a participação de aproximadamente 50 pessoas de sete diferentes grupos de pesquisas no estado de SP. Tem experiência de projeto de P&D em cooperação com InCor, Instituto Butantan, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho e CPqGM/Fiocruz.
Bloqueio da reação inflamatória, por meio da inativação microglial para a maximização dos efeitos neuroprotetores de células-tronco mesenquimais da medula óssea transplantadas endovenosamente após acidente vascular encefálico experimental. Análise da recuperação funcional de animais isquêmicos transplantados com células-tronco da medula óssea e, ao mesmo tempo, submetidos ao bloqueio da ativação microglial pela minociclina.	2008	Essa pesquisa se desenvolve por meio da parceria com a UFRJ e a URGS, segue com apoio do CNPq e FAP do Pará.
Terapia celular em distrofias musculares	2008	Essa pesquisa tem continuidade com apoio da Capes, Faperj. Também desenvolve estudo sobre laminina e células-tronco. Teve projetos correlacionados e contemplados nos editais de 'Terapia Celular – 2005' e 'Pós-Doc SUS' em 2009.
Estudo <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> da capacidade pró-angiogênica das células-tronco mesenquimais e células progenitoras endoteliais humanas tratadas com doador de óxido nítrico	2008	Esse projeto ocorre, desde 2008, com apoio financeiro do CNPq e da Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Participa do Centro de Tecnologia Celular e conta com o financiamento proveniente do BNDES e da RNTC.
Terapia celular pelo transplante autólogo de células-tronco de medula óssea em pacientes com trauma raquimedular	2009	Essa pesquisa segue com apoio da Fapesp e CNPq. Coordenador tem experiência de colaboração com a <i>American Academy Of Otolaryngology Head and Neck Surgery Foundation</i> (EUA); e a <i>International Federation Of Otorhinolaryngological Societs</i> (Bélgica). Participou do Instituto do Milênio de Bioengenharia Tecidual. Teve projetos

		correlacionados e contemplados nos editais de ‘Terapia celular – 2004 (EMRTCC)’ e ‘Renorbio’ em 2006.
Caracterização dos mecanismos de neurogênese associados ao potencial terapêutico de células-tronco pluripotentes (hESC e iPS) e adultas humanas produzidas em grande escala em um modelo pré-clínico da doença de <i>Parkinson</i>	2009	Essa pesquisa segue com apoio da Faperj, BNDES e Capes. Coordenador teve projetos correlacionados contemplados nos editais de ‘Terapia celular – 2005’ e ‘Pós-Doc SUS’ em 2009.
Marcação de células-tronco com nanopartículas superparamagnéticas	2009	Coordenador tem experiência de colaboração com o Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (Brasil); e Multi-Imagem (Brasil).
Marcação de células-tronco com nanopartículas superparamagnéticas	2009	Coordenador participa de comitês da ABDI e Anvisa. Teve projetos co-relacionados contemplados nos editais de ‘Terapia Celular – 2005’, ‘Terapia celular – 2008’ e ‘Pesquisa Translacional’ em 2012.
Isolamento, caracterização e potencial terapêutico das células progenitoras cardíacas humanas	2009	Coordenador participa da Rede Nacional de Terapia Celular, tem experiência na gestão do Decit. Teve projetos correlacionados e contemplados nos editais de ‘Terapia celular – 2005’ e ‘Terapia celular – 2008’.
Análise do estado epigenético das células-tronco embrionárias humanas e seu impacto em terapia celular	2009	Essa pesquisa continua em desenvolvimento, mas não há registro da fonte de financiamento no currículo <i>lattes</i> do coordenador, que teve projetos correlacionados e contemplados nos editais de ‘Terapia celular – 2005’ e ‘Terapia celular – 2008’.
Avaliação do potencial terapêutico de células-tronco embrionárias humanas e de pluripotência induzida (iPS) produzidas em larga escala em um modelo pré-clínico de lesão medular utilizando esfingosina 1-fosfato e FTY 720 como agentes anti-apoptóticas	2009	Pesquisas relacionadas seguem com apoio da Faperj, BNDES e Capes. Coordenador teve projetos correlacionados e contemplados nos editais de ‘Terapia celular – 2005’ e ‘Terapia celular – 2008’.
Uso de célula-tronco tecido-específicas em terapia celular de distrofias musculares	2009	Essa pesquisa tem continuidade com apoio da Capes, Faperj. Também desenvolve estudo sobre laminina e células-tronco. Teve projetos correlacionados e contemplados nos editais de ‘Terapia celular – 2005’ e ‘Terapia celular – 2008’.
Análise funcional e da expressão gênica em larga escala de células-tronco hematopoiéticas e mesenquimais de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e esclerose múltipla submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.	2009	Essa pesquisa segue com apoio do CNPq e Capes. Coordenador faz parte do Centro de Terapia Celular, da RNTC e do INCT em Células Tronco e Terapia Celular. Teve projetos contemplados nos editais de ‘Terapia celular – 2005’ e ‘Terapia celular – 2008’.
Estudo das bases mecanísticas da diferenciação e uso terapêutico do peptídeo insulina em células-tronco mesenquimais e na cicatrização de feridas	2012	Essa pesquisa segue com apoio da Capes e do CNPq. Teve projeto correlacionado e apoiado no edital ‘Terapia celular – 2008’.
Terapias celulares de doenças pulmonares e renais prevalentes: Entendendo os mecanismos celulares e moleculares	2012	Essa pesquisa também contou com recursos proveniente pela Faperj e pela Capes. Teve projeto correlacionado e contemplado no edital de ‘Terapia Celular – 2008’.
Estudo dos determinantes moleculares e celulares da diferenciação de células-tronco neurais na formação e na disfunção sináptica	2012	Essa pesquisa segue com apoio do CNPq e Faperj. Coordenador participa do Instituto da Glia (iGLIA), da Rede Temática Sulamerica para o Estudo das Células Gliais e Patologias Associadas.

Uso associado de células-tronco e engenharia de tecidos na reconstituição cirúrgica das sequelas de queimaduras, envolvendo ensaios de cultura de células e testes pré-clínicos. Continuidade do projeto anterior que desenvolveu método de cultivo de células-tronco de pele humana, demonstrando que células-tronco mesenquimais de pele humana aderem, se integram e proliferam nas matrizes de regeneração dérmica (MRDs) Integra® e Pelnac®	2012	Coordenador participa da RNTC, do Instituto Virtual da Glia, do INNT. Experiência em desenvolvimento de projeto de P&D em cooperação com a empresa Natura Inovação e Tecnologia de Produtos Ltda. Teve projeto correlacionado e contemplado no edital de 'Terapia Celular – 2008'.
Avaliação da eficácia da infusão de células estromais mesenquimais obtidas do cordão umbilical no tratamento de pacientes com doença do enxerto-contra-o-hospedeiro aguda, uma das complicações mais importantes secundárias ao transplante	2012	Coordenador foi contemplado por duas iniciativas do Decit em parceria com Finep para desenvolvimento do Fator VIII e IX, por contratação direta para constituição da Rede Nacional para Fatores Plasmáticos. Participa da Rede de Laboratórios de Sangue e Hemoderivados e do INCT em Células-Tronco e Terapia Celular. Teve projeto contemplados no edital de 'Terapia celular – 2008'.
Aplicação da terapia celular no tratamento das doenças mentais graves	2012	Coordenador do participa do INCT em Medicina Translacional.
Identificação de moléculas e processos celulares por meio do estudo de células-tronco mesenquimais (CTMs) de diferentes fontes de tecidos cranianos e avaliação das células-tronco pluripotentes induzidas (IPSCs) geradas a partir de CTMs de tecido craniano na osteogênese e organização celular de perióstio (POs)	2012	Essa pesquisa segue com apoio da Fapesp. Coordenador teve projeto correlacionado e contemplado no edital de 'Terapia celular – 2008'.
Aplicação de células-tronco adultas e transformadas com fatores para revascularização em modelos pré-clínicos de doenças cardiovasculares	2012	Com o apoio da Capes, segue com essa pesquisa. Coordenador participa da Rede Gaúcha de Células Tronco e Terapia Celular. Teve projeto correlacionado e contemplado no edital de 'Terapia celular – 2005'.
Aplicação de células-tronco em modelos animais de doenças neurológicas para análise de mecanismos de neuroproteção e neuroregeneração	2012	Coordenador participa de comitês da ABDI e Anvisa. Teve projetos correlacionados e contemplados nos editais de 'Terapia celular – 2005' e de 'Terapia celular – 2008'.

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

Por último, no que se refere à análise da produção, resultante das 121 atividades de P&D em CT apoiadas pelos editais nacionais do Decit e parceiros, os resultados encontrados revelam uma concentração na produção científica. Essa constatação está de acordo com o argumento do Decit (2010) sobre a evolução da pesquisa em terapia celular no Brasil, que tem sido observada, por meio do aumento do quantitativo de artigos científicos publicados em revistas indexadas. Em 2009, aproximadamente 220 publicações brasileiras estiveram relacionadas a essa área da Biotecnologia.

Na amostra avaliada neste estudo, os 121 projetos de P&D nesse campo aprovados pelo Decit e parceiros, de 2004 a 2012, com base na indução do fomento nacional, resultou na publicação de 458 artigos científicos em objetos de estudo relacionados ao financiado, de 2004 a 2014, segundo os registros da Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014).

O reduzido número de depósitos de pedidos de patentes relacionados às CTs, por outro lado, pode ser atribuído à falha da gestão do SNI, no que se refere à insegurança do marco regulatório para pesquisa nessa área até o ano de 2008. Nesse ano, constava, no Brasil, apenas 178 registros de solicitações de patentes referentes às CTs. Desses, 128 depósitos ainda estavam à espera da análise em 2010. O restante foi arquivado por não atender aos requisitos de patenteabilidade (INPI, 2010).

Esse cenário pode ser atribuído à recente institucionalização da indução do fomento à P&D em terapia celular com o uso de CTs, quando o MS, por meio do Decit/Sctie, passa a liderar esse processo a partir de 2004. Desse modo, a tecnologia referente às CTs ainda não atingiu seu estágio de maturidade, conseqüentemente, os pedidos de patente relacionados são muito recentes. Outra justificativa aos poucos registros dos centros de pesquisa brasileiros pode consistir no desconhecimento e na falta de cultura sobre a proteção de invenções por meio de patentes (INPI, 2010).

Na amostra avaliada, foram identificados no currículo dos pesquisadores principais 22 produtos ou processos tecnológicos relacionados ao objeto de P&D em CTs financiados pelo Decit e parceiros, por meio dos editais temáticos nacionais lançados de 2004 a 2012. Constatou-se uma concentração de pedidos de patentes e de outros produtos ou processos sem registro de propriedade industrial nas atividades de P&D relacionadas ao uso de CTs na terapêutica de doenças relacionadas com o sistema nervoso, correspondendo a 68,1% (15) dos resultados em termos de produção tecnológica, conforme o quadro a seguir (BRASIL, 2013a; CNPq, 2014).

Quadro 13 – Resultados qualitativos da produção tecnológica decorrente dos projetos de P&D em terapia celular com o uso de células-tronco aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, nos editais nacionais temáticos lançados de 2004 a 2012.

Objeto principal da P&D	Ano	Produção tecnológica	Natureza da patente solicitada	País de registro da patente
Utilização de células-tronco mesenquimais nas perdas de substância de nervos periféricos	2004	Patente (PI 0602753-9), data de depósito: 26/6/2006, ‘Dispositivo e Processo para a regeneração de Tecidos Nervosos’, INPI.	Produto	Brasil
Desenvolvimento de hormônios celulares recombinantes e de processos de isolamento e aplicação de células-tronco associadas ou não a materiais biocompatíveis para suporte de aplicação das células	2006	Patente (WO 2006/045171 A2), data de depósito: 4/5/2006 ‘ <i>Process for obtaining dry steroids derivative ergostane</i> ’, PCT.	Processo	PTC
Controle da aneuploidia e diferenciação neural em células-tronco embrionárias humanas	2005	Programa de Computador sem registro: 1. <i>Embryonic Stem Cell Counter</i> (ESCC). 2009. 2. <i>Improved Automatic ES Cells Counter</i> . 2010. Outros processos e produtos tecnológicos sem registro de patente: 1. <i>Detecting and defining the aneuploid mosaic status of a population of stem or progenitor cells comprises detecting the presence of aneuploid mosaicism in the population</i> . 2007. 2. <i>Election, propagation and use of mosaic aneuploid stem cells</i> . 2007. 3. Processo para a obtenção de um substrato de cultivo para células-tronco pluripotentes e substrato de cultivo produzido pelo mesmo. 2011. 4. <i>Stem cell defined media for xeno-free and feeder free conditions and uses thereof</i> . 2011.	-	-
Estudo dos mecanismos de reparação de DNA e de remodelagem de cromatina associada ao processo de transdiferenciação de células-tronco mesenquimais humanas	2005	Laboratório de Genotoxicidade no Centro de Biotecnologia da UFRGS, funcionando como unidade Genotox-Royal. Serviços Tecnológicos prestados para as empresas e centros de pesquisa.	-	-
Novas perspectivas em transplante renal e de ilhotas com células-tronco mesenquimais	2005	Criação do Laboratório Internacional Associado de Imunopatologia Renal	-	-
Projetos do mesmo investigador principal: 1. Terapias celulares em modelo murino pré-clínico de retinose pigmentar (2005); e	2005 e 2008	Patente (PCT BR2009/00093), data de depósito: 4/4/2008, ‘Vetores biológicos compreendendo o gene Max, método de produção dos mesmos,	Processo	PCT

2.Mecanismos de controle do ciclo celular de células-tronco embrionárias (2008)		Método de expressão do gene Max nas células e método de terapia gênica citoprotetora', PCT.		
Uso de células-tronco mesenquimais, hematopoéticas e neurais na regeneração de lesões raquimedulares induzidas por laminina ácida	2005	1. Patente (PI 0704128-4), data de depósito: 6/9/2007, 'Processos de polimerização de proteína e proteína polimérica e uso relacionado', INPI. 2. Patente (WO 2010/025530 A9), data de depósito: 15/7/2009, ' <i>Proteic acid polymer, production processes, use of proteic acid polymer, pharmaceutical composition and method treatment</i> ', PCT. 3. Patente (US 2011/0172159, data de depósito: 6/1/2011, ' <i>Proteic and polymer, production processes, use of proteic acid polymer, pharmaceutical composition and method of treatment</i> ', USPTO. 4. Patente (EP 2326667 A1- 20), data de depósito: 6/1/2011, ' <i>Proteic and polymer, production processes, use of proteic acid polymer, pharmaceutical composition and method of treatment</i> ', EPO.	Processo (todos os quatro)	1. Brasil 2. PCT 3. EUA 4. Europa
Utilização de células-tronco adultas no tratamento de cicatrizes queloidianas e de lesões nervosas periféricas	2005	1. Patente (PI 0602753-9), data de depósito: 26/6/2006, 'Dispositivo e processo para a regeneração de tecidos nervosos'. 2. Patente (PI 0902480), data de depósito: 1/7/2009, título: 'Processo de produção de membranas biopoliméricas e membranas biopoliméricas obtidas por tal processo', INPI.	1.Processo/ Produto 2.Processo	Todos no Brasil
Células progenitoras da medula óssea e biorreatores, utilizando filtros de disco rotativo e hidrociclones	2005	Patente (PI12033485), data de depósito: 28/12/2012, 'Equipamento e processo híbrido para obtenção de bioprodutos', INPI. Pretende-se desenvolver esses biofármacos frente a iminente expiração da patente e estabelecer parcerias com o setor produtivo para transferência tecnológica.	Produto/ processo	Brasil
Bases moleculares da diferenciação de células-tronco e progenitoras neurais na terapia celular	2008	Patente (PI11063122), data de depósito: 5/7/2011, 'Sequência de ribonucleotídeos quimicamente modificadas como moduladores da atividade de receptores purinérgicos P2Y2 e aptâmero B7', INPI.	Produto	Brasil
Estratégias de transplante celular em modelos animais de lesão de nervos ciático e mediano e de medula espinhal em camundongos	2008	Patente (PI0803729-9), data de depósito: 30/5/2008, 'Método de avaliação da função do nervo ciático em camundongos e aparato compreendendo o mesmo', INPI.	Processo	Brasil
Diferenciação de hepatócitos a partir de células-tronco de cordão umbilical e desenvolvimento de ensaio pré-clínico, visando ao transplante-ponte em pacientes com insuficiência hepática	2008	<i>Software</i> com registro no INPI. Programa de Computador (PI11563-6), ' <i>I.SEARCH</i> '. Processo ou técnica sem registro: 'Diferenciação de hepatócitos a partir de células-tronco: modelo de ensaio pré-clínico'. 2006.	-	-

Geração de células tronco pluripotentes induzidas (iPS) humanas utilizando vetores lentivirais e adenovirais	2008	Plataforma de geração de células iPS com base no uso de vetores lentivirais e adenovirais carregados com fatores de pluripotência.	-	-
Inibição da propriedade tumorigênica de células-tronco embrionárias humanas por silenciamento gênico	2008	Patente (PI 1105.041-1), data de depósito: 30/11/2011, 'Processo de diferenciação miogênica, meio de cultura para diferenciação miogênica e uso das células miogênicas', INPI.	Processo	Brasil
Terapia celular pelo transplante autólogo de células-tronco de medula óssea em pacientes com trauma raquimedular	2008	Implantação de plataforma para produção de células-tronco pluripotentes induzidas no estado da Bahia.	-	-
Caracterização dos mecanismos de neurogênese associados ao potencial terapêutico de células-tronco pluripotentes (hESC e iPS) e adultas humanas produzidas em grande escala em um modelo pré-clínico da doença de <i>Parkinson</i>	2008	Processo tecnológico sem registro: 'Processo para a obtenção de um substrato de cultivo para células-tronco pluripotentes e substrato de cultivo produzido pelo mesmo'. 2011.	-	-
Desenvolvimento de reparação cardíaca pós-isquêmica com aplicação de células-tronco, a fim de promover proteção tecidual e substituição de cardiomiócitos	2012	Patente (US20130330744A1), 11/06/2012, título: ' <i>Nitrated Cardiac Troponin I as a Bioarker of Cardiac Ischemia</i> ', USPTO.	Produto	EUA

Fonte: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

Os resultados apresentados sinalizam a estratégica atuação do SUS no investimento em P&D sobre CTs, cujos resultados tem o potencial de serem incorporados nos protocolos clínicos. É fundamental assegurar a indução sobre essa biotecnologia, a fim de comprovar a segurança, qualidade e eficácia, para que a terapia celular com CTs torne-se uma alternativa terapêutica para um conjunto de doenças que afetam a população brasileira e apresentam alto custo para a gestão em saúde.

As iniciativas brasileiras de criação da RNTC e da rede de bancos públicos de sangue de cordão foram estratégicas para o avanço científico e tecnológico da P&D em toda a cadeia do conhecimento, podendo resultar na produção e uso de CT no âmbito do SUS. A institucionalização dessas redes na agenda governamental tem o potencial de assegurar de modo contínuo e a longo prazo a atenção política e financeira necessária para essa biotecnologia. Mesmo assim, recomenda-se implantar a Rede Nacional de Engenharia Tecidual, como indicado pela agenda nacional de desenvolvimento tecnológico, a fim articular os grupos de pesquisa e a produção científica e tecnológica entre as CTs e os biomateriais biocompatíveis utilizados na engenharia tecidual, como suporte na terapia celular.

II. P&D em biomateriais biocompatíveis para engenharia tecidual

A engenharia de alguns tecidos, como cartilagem e osso, depende de um biomaterial que sirva como suporte celular, também denominado de arcabouço ou *scaffold*, para a cultura de células e o desenvolvimento do novo tecido celular. As células do paciente são cultivadas em um biomaterial e, após algum tempo, o conjunto de células proliferadas nesse arcabouço é inserido no paciente, substituindo em parte ou todo no tecido lesado (CGEE, 2010).

Uma etapa importante no desenvolvimento desse suporte celular consiste em entender o papel das propriedades físico-químicas e de superfície na adesão de proteínas ao biomaterial. A compreensão sobre a interface formada entre material e proteínas define o tipo de interação que se estabelece entre o material e as células e consequentemente contribui para a escolha dos tecidos celulares que podem ser alvo da bioengenharia, com a finalidade de se promover a regeneração celular (CGEE, 2010).

Os biomateriais podem ser de natureza metálica, cerâmica, polimérica, ou tratar-se de compósitos de diferentes composições, porém, para que possam ser usados na medicina regenerativa necessitam ser biocompatíveis. Esta indica a propriedade do biomaterial de provocar uma resposta adequada por parte dos tecidos do hospedeiro, quando utilizado em uma

aplicação específica na engenharia tecidual. Os biomateriais devem isentar-se de produzir respostas biológicas adversas, locais ou sistêmicas. Assim, devem ser não tóxicos, não carcinogênicos, não antigênicos, não mutagênicos e não trombogênicos, principalmente se utilizados em contato com o sangue (SIMÕES, 2007).

Embora o estágio de PD&I em biomateriais no Brasil, entre 2008 e 2010, encontrava-se em posição abaixo da alcançada pelos países desenvolvidos, o setor pode progredir nacionalmente de maneira consistente, tendo em vista a capacidade científica do país nessa área e da demanda pública do setor saúde por produtos biocompatíveis para a terapia celular (ABDI; CGEE, 2009a).

O estudo prospectivo de materiais avançados no horizonte temporal de 2010 a 2022 sugere que a institucionalização dos biomateriais como prioridade do fomento científico e tecnológico no Brasil pode, em um futuro próximo, promover a independência tecnológica do país na produção de determinados produtos de engenharia tecidual. Trata-se, principalmente, dos suportes celulares (*scaffolds*) a serem utilizados nas linhagens de células-tronco a serem produzidas nacionalmente pelos CTC no âmbito da RNTC. Consequentemente, os resultados das atividades de P&D em biomateriais de modo integrado aos avanços científicos e tecnológicos sobre a produção e uso de células-tronco pode propiciar a regeneração tecidual e de órgãos tridimensionais, a exemplo do osso, cartilagem, fígado e pâncreas, entre outros (CGEE, 2010).

Na avaliação da amostra deste estudo, constatou-se que dos 268 projetos de P&D em biotecnologia, aprovados pelos editais temáticos nacionais e contratações diretas no período de 2004 a 2012, a comunidade científica respondeu a essa indução com 18 (6,7%) projetos, cujo objeto principal de análise eram os biomateriais. Esses foram beneficiados com um investimento total de R\$ 4.263.400,26, sendo R\$ 2.364.856,99 provenientes dos recursos do Decit e R\$ 1.898.543,28 dos seguintes parceiros: Fundos Setoriais (CT– Biotecnologia, CT– Infra, CT–Saúde) e Capes. Esse dado sinaliza um reduzido investimento nesse tópico tecnológico prioritário para o país, pois mobilizou apenas 2,52% do total de recursos investidos em P&D em biotecnologia por meio dos mecanismos avaliados, segundo o Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e a Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).

Todos os projetos de P&D na área de biomateriais foram apoiados por editais temáticos que promoveram a concorrência das instituições de pesquisa nacionalmente. Observou-se que seis editais aprovaram projetos sobre esse tópico tecnológico. Interessante também a constatação de que o edital ‘Renorbio’ promoveu o financiamento de maior envergadura para

uma atividade de P&D em biomaterial, destinando R\$ 735.000,00 para um único projeto. Ao passo que, o edital ‘Pós-Doc SUS’ alocou a maior quantia para investigações em biomateriais, correspondendo a 23,3% do total de recursos alocados para essa biotecnologia, conforme os dados disponíveis no Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e na base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a) apresentados na tabela abaixo.

Tabela 13 – Distribuição dos editais temáticos, lançados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros no período de 2004 a 2012, que aprovaram os projetos de P&D em biomateriais, segundo o total de investimento em Reais e o número de projetos.

Editais temáticos nacionais	Investimentos em Reais	Nº. de projetos
Violência, acidentes e traumas (2004)	617.988,64	5
Terapia celular (2005)	277.737,76	2
Renorbio (2006)	735.000,00	1
Terapia celular (2008)	896.779,17	3
Pós-Doc SUS (2009)	996.000,00	2
Pesquisa translacional em terapia celular (2012)	739.894,69	5
Total	4.263.400,26	18

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (2014). Elaboração própria.

Ao avaliar nos resumos desses projetos, o alvo da intervenção ou tratamento das atividades de P&D em biomateriais, verificou-se que a comunidade científica tem se dedicado à bioengenharia de diferentes tecidos celulares. Mesmo assim, a indução realizada pelo Decit e parceiros, por meio dos editais temáticos apresentados acima, obtiveram como resposta uma concentração de estudos sobre biomateriais para a engenharia de tecido celular ósseo, aprovando 12 projetos que receberam R\$ 2.621.345,63, de acordo com os registros do Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a).

Tabela 14 – Distribuição dos projetos de P&D em biomateriais por tecido celular alvo para a bioengenharia, investimento em Reais e número de projetos, resultantes da indução do Decit/Scie/MS e parceiros, por meio dos editais temáticos nacionais lançados no período de 2004 a 2012.

Tecido celular	Investimentos em Reais	Nº. de projetos
Tecido ósseo	2.621.345,63	12
Tecido cutâneo	78.362,80	1
Tecido neural	246.000,00	1
Dois ou mais tecidos celulares	186.977,54	1
Tecido celular neoplásico	200.000,00	1
Tecido celular não especificado	930.714,29	2
Total	4.263.400,26	18

Fonte: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a). Elaboração própria.

No Brasil, importantes iniciativas também têm sido implementadas para estabelecer a cooperação entre centros de pesquisa na área de biomateriais. Entre essas, destaca-se a criação da Rede Ibero-Americana de Biofabricação em Materiais, Processos e Simulação (Biofab) e, mais recentemente, o INCT Biofrabris, especialmente, para elaborar projetos de biofabricação e desenvolver *software* específico para a PD&I de suportes celulares (*scaffolds*) para engenharia tecidual (CGEE, 2010).

A implementação da PNCTIS nesse campo também contribuiu para a formação ou consolidação de parcerias e a continuidade de 10 projetos cofinanciados, principalmente, por meio das agências de fomento nacionais ou estaduais. A análise estratégica identificou que, entre os 18 projetos de P&D em biomateriais apoiados pelo Decit e parceiros, houve a mobilização de 6 redes de pesquisa, sendo uma delas a RNTC. Envolveu também 2 INCTs e uma PPP entre U-E, no caso a UFSC com a Nano Endoluminal S.A.; a Medic Fórmula Fármacia de Manipulação Ltda. e a Naturama indústria e Comércio de Produtos Agropecuários Ltda. O quadro a seguir apresenta os resultados encontrados das parcerias mobilizadas, os projetos que prosseguem e os atores que participaram do cofinanciamento da respectiva atividade de P&D apoiada pelo Decit e parceiros, por meio do lançamento de um determinado edital temático nacional (BRASIL, 2013a; CNPq, 2014).

Quadro 14 – Resultados qualitativos das atividades de P&D em biomateriais que prosseguiram e formaram parcerias, desde o ano de aprovação nos editais temáticos nacionais, lançados entre 2004 e 2012, pelo Decit/Scie/MS e parceiros.

Objeto principal da P&D	Ano	Parcerias e continuidade do financiamento
Biomateriais (placas e parafusos de poli (L-co-D,L ácido láctico), Poli (L- ácido láctico) e Poli (Hidroxibutirato-co-hidroxivalerato) modificado superficialmente por plasma e polímeros biorreabsorvíveis	2004	Prossegue com essas atividades de P&D com apoio via Fapesp e CNPq. Coordenador participa do INCT – Biofabris.
Biomateriais a base de fosfato de cálcio	2004	Essa atividade de P&D continua com financiamento via Capes, CNPq e FAP do Rio de Janeiro. Coordenador pretende criar uma empresa incubada para produção desses enxertos ósseos. No entanto, não foi encontrado registro sobre esse resultado na Plataforma <i>Lattes</i> .
Estruturas porosas (<i>scaffolds</i>) de polímero, cerâmica (alumina e zircônia) e compósitos de polímeros biodegradáveis	2004	Essa atividade de P&D ocorre no âmbito da Rede Iberoamericana de Biofabricação dedicada a materiais, processos e simulação, que reúne os países Portugal, Espanha, México, Cuba, Venezuela, Argentina e Brasil. Há um cofinanciamento da cooperação ocorre por meio do <i>Programa Ibero-Americano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo</i> .
Polímeros biocompatíveis por via bacteriana (<i>Chromobacterium violaceum</i> e <i>Escherichia coli</i>) para o desenvolvimento de novos biomateriais, como <i>scaffolds</i> para o crescimento celular em tecidos fortemente danificados por queimaduras e outros danos teciduais provocados por lesões graves	2004	Atividade de P&D prossegue com financiamento via CNPq e Finep. PPP entre UFSC e as empresas Nano Endoluminal S.A., Medic Formula Farmácia de Manipulação Ltda., Naturama Indústria e Comércio de Produtos Agropecuários Ltda., que participaram do cofinanciamento do projeto. Coordenador faz parte das Redes Cooperativas em Nanociência e Nanotecnologia.
Biomateriais de hidroxiapatita e titânio, células-tronco de cordão-umbilical e proliferação osteoblástica	2005	Conta com a participação do Laboratório de Processamento de Materiais por Plasma (Labplasma) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Coordenador participa da Rede de Cooperação Nacional em Engenharia de Plasma, que reúne as instituições Universidade do Estado de Santa Catarina (Udesc), Instituto Tecnológico de Aeronáutica (ITA), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e UFRN.
Biomaterial com arcabouços porosos em estrutura tridimensional de quitosana, gelatina e condroitina, para aplicação de células-tronco mesenquimais humanas e biorreator de perfusão direta para semeadura e cultivo celular	2005	Essa atividade de P&D continua com apoio via CNPq. Pesquisa realizada no Laboratório de Processamento de Materiais por Plasma (Labplasma). Coordenador participa da Rede de Cooperação Nacional em Engenharia de Plasma que reúne Udesc, ITA, UFMG e UFRN.
Biomaterial de superfícies metálicas (titânio), com alta porosidade, polímeros derivados de xilana e/ou líquido de castanha de caju e terapia celular	2006	Coordenador participa da RNTC e do INCT – Instituto Nacional de Estudos do Espaço.
Biomateriais nacionais que combinados com células-tronco promovam a regeneração óssea craniofacial	2008	P&D cofinanciada e prossegue com apoio da Fapesp.

Constructos de engenharia de tecido por cultivo de células-tronco do tecido adiposo humano em biomateriais de estrutura tridimensional	2008	P&D prossegue com apoio via CNPq.
Biomaterial de titânio e susceptibilidade à transformação maligna de células-tronco mesenquimais humanas do cordão umbilical, com cariótipo alterado em comparação com as do cariótipo normal	2008	P&D prossegue com apoio financeiro via CNPq e Renorbio. Coordenador participa da Rede Brasileira para Análise da Instabilidade de Células-Tronco Mesenquimais e do INCT – Instituto Nacional de Estudos do Espaço.
Biomaterial biorreabsorvível	2009	P&D prossegue com apoio via CNPq e Fapesp. Coordenador faz parte dos INCT – Biofabris.
Biomateriais associados a células-tronco adultas para promover osteogênese	2009	P&D cofinanciada e prossegue com a apoio da Fapesp.
Biomateriais à base de novos compósitos de hidroxiapatita e fibroína de seda para carrear células-tronco mesenquimais	2012	P&D cofinanciada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig).
Desenvolvimento de um material biocompatível, por meio de nanotecnologia, a ser utilizado em associação com células-tronco para a terapia vascular em casos de doença arterial periférica. Associação do uso de células-tronco com a nanotecnologia para a engenharia de tecidos, focando na regeneração vascular, regeneração da lesão raquimedular e produção de um substituto cutâneo. Desenvolvimento de estratégias inovadoras no tratamento da lesão da medula espinhal por meio da combinação de drogas anti-inflamatórias, terapia com células-tronco embrionárias e nanomateriais. Aplicação de terapia celular para regeneração de pele, por meio da produção de um substituto cutâneo funcionalizado, produzido por nanotecnologia, para cultivo de células-tronco mesenquimais e queratinócitos.	2012	Coordenador participa de comitês da ABDI e Anvisa. Teve projetos correlacionados e contemplados nos editais de ‘Terapia Celular – 2005’ e de ‘Terapia Celular – 2008’.

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (2013) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

Finalmente, por meio da análise de produção, identificaram-se 16 produtos tecnológicos resultantes da indução do Decit e parceiros para as atividades de P&D em biomateriais avaliadas. Vale ressaltar que 7 dessas geraram 14 registros de solicitações de patentes. Por outro lado, em termos de produção científica foram publicados 116 artigos científicos relacionados aos objetos de P&D financiado pelo Decit e parceiros (BRASIL, 2013a, CNPq, 2014). O quadro a seguir apresenta a descrição da produção tecnológica que a PNCTIS, contribuiu direta ou indiretamente, para a área de biomateriais.

Quadro 15 – Resultados qualitativos da produção tecnológica decorrente dos projetos de P&D em biomateriais, aprovados pelo Decit/Scie/MS e parceiros, nos editais nacionais temáticos lançados de 2004 a 2012.

Objeto principal da P&D	Ano	Produção tecnológica	Natureza da patente solicitada	País de registro da patente
<p>Projetos do mesmo investigador principal:</p> <p>1. Biomateriais (placas e parafusos de poli (L-co-D,L ácido láctico), Poli (L- ácido láctico) e Poli (Hidroxibutirato-co-hidroxicvalerato) modificado superficialmente por plasma e polímeros bioreabsorvíveis (2004)</p> <p>2. Biomaterial biorreabsorvível (2009)</p>	<p>2004 e 2009</p>	<p>1. Patente (PI05008930), data de depósito: 11/03/2005, título: ‘Síntese de polímeros bioreabsorvíveis’, INPI.</p> <p>2. Patente (PI10006257), data de depósito: 9/3/2010, título: ‘Polímero reabsorvível, colorido e radiopaco utilizado na fabricação de dispositivos cirúrgicos implantáveis’, INPI.</p> <p>3. Patente (PI0201100492), data de depósito: 9/3/2010, título: ‘Síntese de terpolímero bioreabsorvível para aplicação médica’, INPI.</p> <p>4. Patente (PI01811000068), data de depósito: 13/1/2011, título: ‘Blenda de Poli (L-CO-D,L ácido láctico)(PLDLA) e Poli (caprolactona-triol) para aplicações biomédicas’, INPI.</p>	<p>1. Processo 2. Produto 3. Processo 4. Produto</p>	<p>Todos no Brasil</p>
<p>Estruturas porosas (<i>scaffolds</i>) de polímero, cerâmica (alumina e zircônia) e compósitos de polímeros biodegradáveis</p>	<p>2004</p>	<p>1. Patente (PI06040683), data de depósito: 15/08/2006, título: ‘Processo de microfiltração tangencial para retenção de microorganismos em estruturas porosas à base de alfa - alumina prata metálica, mediante impregnação por solução portadora de nano-partículas de prata ISP’, INPI.</p> <p>2. Patente (PI10041842), data de depósito: 04/10/2010, título: ‘Prótese cirúrgica para substituição ou reconstrução completa ou parcial de ossos vivos’, INPI.</p> <p>3. Patente (BR 10 2012 027129-0), data de depósito: 23/10/2012, título: ‘Moinho vibratório para processar materiais cerâmicos’, INPI.</p> <p>4. Patente (PI0605628), data de depósito: 06/06/2006, título: ‘Matriz cerâmica porosa bioativa (<i>scaffold</i>)’, INPI.</p>	<p>1. Processo 2. Produto 3. Produto 4. Produto</p>	<p>Todos no Brasil</p>
<p>Polímeros biocompatíveis por via bacteriana (<i>Chromobacterium violaceum</i> e <i>Escherichia coli</i> recombinantes) para o desenvolvimento de novos biomateriais, como scaffolds para o crescimento celular em tecidos fortemente danificados por queimaduras e outros danos teciduais provocados por lesões graves.</p>	<p>2004</p>	<p>1. Patente (017080001145 e 0000220803758518), data de depósito: 28/07/2008, título: ‘Corpos tridimensionais de celulose bacteriana, processo de produção e uso dos mesmos’, INPI.</p> <p>2. Patente (017090002051), data de depósito: 30/12/2009, título: ‘Biomaterial compósito celulose bacteriana-acemanana, processo de produção e uso dos mesmos’, INPI.</p>	<p>Produtos (todos os dois)</p>	<p>Brasil</p>

Biomateriais de hidroxiapatita, titânio e polímeros para suporte de células-tronco de cordão-umbilical e proliferação osteoblástica	2005	1.Patente (000002.2.0503), 02/08/2005, título: ‘Processo de obtenção de pó de Ta metálico a partir de seu pentóxido (Ta2O5) através da redução aluminotérmica ativada por plasma’. INPI. 2.Patente (PI0604613-4), 18/10/2006, ‘Modificação de polímeros por plasma’, INPI.	Processos (todos os dois)	Todos no Brasil
Projetos do mesmo investigador principal: 1.Biomaterial com arcabouços porosos em estrutura tridimensional de quitosana, gelatina e condroitina, para aplicação de células-tronco mesenquimais humanas e biorreator de perfusão direta para semeadura e cultivo celular (2005) 2. Constructos de engenharia de tecido por cultivo de células-tronco do tecido adiposo humano em biomateriais de estrutura tridimensional (2008)	2005 e 2008	Patente (PI014120003072), 28/12/2012, título: ‘Câmara de perfusão de cultivo tridimensional para a engenharia de tecidos’, INPI.	Produto	Brasil
Biomaterial de superfícies metálica (titânio) com alta porosidade, polímeros derivados de xilana e/ou líquido de castanha de caju e terapia celular.	2006	Produtos esperados da pesquisa são a geração de superfícies armazenadoras de produtos biológicos; a fabricação de polímeros biorreabsorvíveis; o desenvolvimento de biomoléculas e de componentes metálicos desenhados para aplicações específicas; diferenciação, adesão e proliferação de células-tronco de cordão umbilical em biomateriais com superfícies modificada. No entanto, não foram encontrados registros no currículo <i>lattes</i> do coordenador da pesquisa.	-	-
Biomateriais nacionais que combinados com células-tronco promovam a regeneração óssea craniofacial	2008	Processo ou técnica sem registro de propriedade intelectual: ‘Obtenção de células-tronco, a partir de células do músculo orbicular do lábio, composições e usos’. 2008.	-	-
Biomaterial de tubos biodegradáveis a partir de polímero de ácido láctico, associado a células-tronco mesenquimais para reparo de nervos periféricos	2012	Em colaboração com o Laboratório de Processos de Separação com Membranas do Programa de Engenharia Química da COPPE da UFRJ, desenvolveram-se tubos biodegradáveis a partir de polímero de ácido láctico para utilização em reparo de nervos periféricos, destacando o interesse em patentear-lo. Não foi encontrado, no entanto, registro de patente relacionada no currículo <i>lattes</i> do coordenador.	-	-

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

Observa-se, assim, que o país apresenta um potencial para desenvolver produtos tecnológicos na área de biomateriais, sendo necessário realizar o monitoramento tecnológico, a fim de aprimorar a gestão da propriedade industrial dos biomateriais antes de divulgar o conhecimento gerado em artigos científicos. Além disso, é importante fortalecer, por meio de futuros editais, a formação de PPPs entre U-E nesse campo, a fim de transformar o conhecimento gerado e protegido em produto no mercado.

Esse capítulo conclui que as ações governamentais realizadas promoveram o avanço científico e tecnológico na área de biomateriais e de células-tronco, fundamental para assegurar a continuidade dos recursos dedicados aos projetos estratégicos do SUS que contemplam esses tópicos tecnológicos. O capítulo seguinte aborda as contribuições da PNCTIS para a P&D em biofármacos.

Capítulo 4 – Perspectivas para a P&D em Biofármacos: contribuições da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde

Os avanços científicos e tecnológicos na área de Biotecnologia têm ampliado o emprego industrial de microrganismos ou células modificadas geneticamente com vistas à produção de proteínas de interesse em diversas áreas e, em especial, na saúde humana. Essa tecnologia permite reproduzir proteínas idênticas às naturais, bem como elaborar outras totalmente novas, mediante alterações correspondentes à inserção de genes nestes microrganismos ou células (ABDI; CGEE, 2009a; REIS et al., 2011).

Os biofármacos são biotecnologias indicadas para o tratamento de um amplo conjunto de doenças, como câncer, desordens genéticas raras, enfermidades infecciosas entre outras. Englobam vários tipos de moléculas, como hormônios, peptídeos, fatores de crescimento, anticorpos, enzimas e ácidos nucleicos. A P&D em biofármacos tem o potencial de aprimorar as intervenções preventivas, como no caso de desenvolvimento de vacinas, as diagnósticas, por exemplo, ao identificar novos marcadores celulares; e os protocolos terapêuticos como os medicamentos produzidos por rota biológica (ABDI; CGEE, 2009a).

Esses são também chamados de medicamentos biotecnológicos ou biomedicamentos e podem ser classificados em dois grandes grupos: produtos de primeira geração e os de segunda geração. O primeiro grupo concentra aqueles medicamentos cujas patentes principais encontram-se vencidas e sua tecnologia é mais acessível a processos de transferência de tecnologia. Nesse grupo estão produtos como insulina, filgrastima (G-CSF), interferons e hormônio do crescimento (HGH). O segundo grupo engloba produtos mais complexos, ainda com patentes a vencer, incluindo tanto os produtos mais novos – como os anticorpos monoclonais – quanto versões melhoradas de produtos de primeira geração, como os biofármacos para o tratamento de câncer e de doenças autoimunes (REIS et al., 2011).

Desde a década de 1980, a indústria de Biotecnologia lançou mais de 100 biofármacos. Atualmente, há aproximadamente 200 biofármacos em fase de testes clínicos. Entre esses, destacam-se as pesquisas com os anticorpos monoclonais, para os quais há a estimativa de que cerca de 70 entrem na fase de comercialização nos próximos anos (ABDI; CGEE, 2009a).

O mercado global de biofármacos atingiu US\$ 75 bilhões em 2007, com uma taxa de crescimento anual superior à alcançada pelo mercado farmacêutico. Estima-se que o setor de biofármacos, incluindo vacinas, passe a responder por 30% das vendas globais de medicamentos em 2012. As categorias que mais têm contribuído para esse crescimento são as

vacinas, os biofármacos para tratamento da Aids, diabetes mellitus, doenças neurodegenerativas, assim como, os anti-inflamatórios e antineoplásicos (ABDI; CGEE, 2009b).

Atualmente, cerca de 60% dos biofármacos são produzidos em células de mamíferos, como os seguintes medicamentos de última geração: *Avastin*, *Advate*, *Erbix*, *Rebif*, *Herceptin* e *Fabrazyme*. Por sua vez, os gerados em células microbianas respondem por 40% da produção dos biofármacos, podendo ser fabricados via *Escherichia coli*, como nos casos dos produtos *Infergen*, *Ontak* e *Enbrel* ou em leveduras, como os biofármacos *Novolog*, *Twinrix* e *Pediarix* (ABDI; CGEE, 2009b).

Segundo o *EvaluatePharma* 2011, as classes terapêuticas líderes em percentual de participação de vendas de medicamentos no mundo, produzidas por rota química ou biotecnológica, são os oncológicos (8,5%), antidiabéticos (4,3%), anti-reumáticos (4,6%), vacinas (3,6%) e antivirais (3,1%), em 2010. Com exceção de antivirais, nas outras quatro áreas terapêuticas há uma concentração de produtos biotecnológicos (REIS et al., 2011). Entretanto, esses autores não desagregam esses dados de modo a especificar o percentual que representa as vendas em biofármacos por classe terapêutica.

Os EUA e a União Europeia lideram no investimento em P&D e na produção no setor de biofármacos (REIS et al., 2011; ABDI; CGEE, 2009b). Entre as empresas farmacêuticas que lideram a produção de biofármacos, destacam-se a *Roche*, *Nordisk*, *Sanofi*, *Pfizer* e *Amgen*. Em 2011, essas cinco empresas respondiam juntas por mais da metade das vendas de biofármacos⁴⁴. Os medicamentos de origem biotecnológica já estão entre os mais vendidos no mundo, cuja participação no mercado farmacêutico global tem crescido expressivamente (ABDI, 2013).

A prospecção realizada pelo *EvaluatePharma* 2012 sinaliza que até 2018 os biofármacos deverão alcançar, aproximadamente, 49% das vendas entre os 100 principais produtos farmacêuticos no mercado internacional, o que equivale a cerca de US\$ 215 bilhões. Além disso, sete entre os dez produtos farmacêuticos mais vendidos no mundo serão medicamentos produzidos por rota biotecnológica, entre os quais se destacam os diferentes tipos de anticorpos monoclonais, outras proteínas terapêuticas e as vacinas. Mesmo com esses avanços, os produtos farmacêuticos oriundos de síntese química ainda respondem pela maior parte das receitas da indústria farmacêutica (ABDI, 2013).

⁴⁴ O relatório da Bioportifólio de 2008 apresenta as dez principais empresas biotecnológicas atuantes nos diversos segmentos do setor de medicina e saúde humana. Em particular, com relação ao setor de biofármacos, aponta como principais *players*: *Amgen*, *Wyeth*, *GSK*, *Genentech*, *Novo Nordisk*, *Intermune*, *Ligand*, *Baxter*, *Genzyme*, *Biogen*, *DSM*, *Diosynth*, *Lonza Biologics*, *Merck Serono*, *Boehringer Ingelheim*, *Celltrion*, *Cobra Biomanufacturing*, *Xcellerex*, *Avecia*, *Mera Pharmaceuticals*, *GTC Biotherapeutics*, *Pharming*, *Eden Biodesign*, *Genopole Biomanufacturing Center* e *Algenics*, *Sanofi*, *Pfizer* (ABDI; CGEE, 2009b; ABDI, 2013)

Estima-se que o custo de construção de uma unidade produtiva para PD&I e manufatura de biofármacos varie entre R\$ 30 a R\$ 200 milhões. A pesquisa translacional nesse setor, resultando na inserção de um novo biofármaco no mercado, pode levar de 10 a 15 anos, demandando aproximadamente US\$ 1 bilhão. A escala de produção altera de acordo com o biofármaco a ser fabricado (LANDIM et al., 2012; ABDI, 2013).

Essa é uma característica marcante do setor de biofármacos, pois apresenta custos elevados de P&D e ciclos de pesquisa mais longos do que em outros setores, necessitando de investimento contínuo e de longo prazo (LANDIM et al., 2012). Por serem oriundos de organismos vivos, os biofármacos são moléculas complexas, mais desafiadoras de serem produzidas em escala comercial. Por outro lado, em comparação a moléculas pequenas, o desenvolvimento de cópias, como os biossimilares, torna-se mais difícil, podendo demandar mais tempo para o surgimento do segundo entrante no mercado. Essa dinâmica inovativa sinaliza que a formação de arranjos cooperativos para P&D, como redes, parques tecnológicos e sistemas locais de inovação pode ser um condicionante para o desenvolvimento desse setor no país (ABDI; CGEE, 2009a; ABDI, 2013).

Desse modo, uma estratégia utilizada no mercado global de biofármacos é a produção sob contratos de licença. Em 2012, prevê-se que a produção de biofármacos por contratos de licença alcance 20% da capacidade mundial das organizações de manufatura por contrato, conhecidas pelo termo em inglês *contract manufacturing organizations* (CMOs). Estima-se, também, que a terceirização na produção de biofármacos aumente nos próximos cinco anos. Para as grandes empresas, com significativa capacidade de produção, como a *Amgen* ou a *Genentech*, torna-se menos crítica a decisão de produzir ou terceirizar, porém, para as pequenas e médias empresas, as CMOs surgem como solução para reduzir o alto risco financeiro inerente às áreas de fronteira (ABDI; CGEE, 2009b).

O incremento na produção de biofármacos representa uma janela de oportunidade importante para o crescimento e consolidação da indústria de base biotecnológica no país. Os esforços nacionais de atração de investimentos privados em atividades de P&D na área biofarmacêutica encontram-se associados à criação de diferentes mecanismos de incentivos fiscais e financeiros, seja na forma de renúncia fiscal, fomento direto, seja por meio da promoção de mercado de capital de risco (ABDI, 2013). Trata-se de um setor que apresenta um alto valor tecnológico agregado, demandando, portanto, um financiamento contínuo e robusto por um período aproximado de 10 anos a 15 anos (ABDI; CGEE, 2009a; VARGAS et al., 2012).

A P&D em biofármacos demanda a convergência de três grandes áreas do conhecimento: biotecnologia, nanotecnologia e tecnologias de informação e comunicação, que podem culminar em produtos inovadores com potencial de se tornarem projetos dominantes com impacto no SUS, (ABDI; CGEE, 2009a). De acordo com os estudos prospectivos sobre o segmento de Biotecnologia em saúde, o setor de biofármacos apresenta seis áreas que demandam PD&I específica para resultar na produção de um biofármaco⁴⁵.

Verificou-se que a implementação da PNCTIS investiu em quatro linhas de investigação estratégicas para o setor de biofármacos, de acordo com as iniciativas avaliadas. Esse diálogo entre as prioridades definidas na agenda nacional de desenvolvimento tecnológico para biofármacos e os objetos principais abordados pelas atividades de P&D que fizeram parte da amostra desta tese de doutoramento são apresentados ao longo deste capítulo. O quadro abaixo apresenta a descrição das linhas de P&D do tópico tecnológico de biofármacos e suas respectivas áreas de fronteira no campo da Biotecnologia, que receberam atenção e investimento do MS, por meio das iniciativas do Decit e parceiros.

⁴⁵ O setor de biofármacos é composto pelas seguintes linhas de P&D: biofármacos e biomarcadores baseados na genômica; plataforma de nano e microssistemas de liberação controlada de medicamentos; *software* e base de dados para biofármacos; bioprospecção; desenvolvimento de plataformas de produção de biofármacos; e produtos à base de ácidos nucleicos (ABDI; CGEE, 2009a).

Quadro 16 – Descrição das linhas de P&D em biofármacos prioritárias, de acordo com a agenda nacional de desenvolvimento tecnológico, contempladas pela indução do Decit/Scie/MS e parceiros, por meio das contratações diretas e dos editais nacionais temáticos, promovidos no período de 2004 a 2012.

Biofármacos: linhas de P&D	Descrição	Área de fronteira da Biotecnologia	Resultados esperados das atividades de P&D
Biofármacos e biomarcadores baseados na genômica	Identificação de novos alvos terapêuticos, preventivos, de diagnóstico e biomarcadores	Genômica, pós-genômica e proteômica; bioinformática	Medicamentos personalizados com base na genômica individual; Anticorpos monoclonais contra câncer.
Plataforma para a produção de nano/microsistemas voltados à saúde: sistema de liberação controlada de fármacos ou de medicamentos (produzidos por rota biotecnológica ou por síntese química)	Materiais e dispositivos nano e microestruturados para uso em terapêutica (sistemas de liberação controlada de fármacos ou medicamentos) ou diagnóstico (imagem ou análise)	Nanobiotecnologia	Nanossistemas para vetorização ativa de fármacos; Nanossistemas para vetorização passiva de fármacos; Nanossistemas e nanodispositivos para aplicação cutânea de fármacos; Nanossistemas para fármacos via nasal e oral; Microsistemas para fármacos via nasal, oral e cutânea; Medicamentos neurotrópicos para distúrbios psiquiátricos.
Desenvolvimento de <i>software</i> e bancos de dados para biofármacos	Modelagem molecular para melhoramento de moléculas e estratégias terapêuticas; identificação de alvos e farmacovigilância	Bioinformática	Modelagem molecular; banco de dados; <i>software</i> customizados.
Bioprospecção	Uso de biodiversidade (fauna e flora) para identificação de novas moléculas com fins terapêuticos	Biodiversidade	Anti-inflamatórios; Anticoagulantes e anti-trombóticos; Medicamentos para doenças cardiovasculares; Antifúngicos; Ansiolíticos; Produtos dermatológicos; Fitoterápicos; Tratamento do câncer.

Fonte: adaptado de ABDI e CGEE (2009a).

O componente de análise estratégica do modelo avaliativo adotado nesta tese constatou que 60 projetos de P&D relacionavam-se ao setor de biofármacos. Estes mobilizaram um total de recursos da ordem de R\$ 50.992.778,16, sendo R\$ 21.995.502,68 do Decit e R\$ 28.997.275,48 dos parceiros, que foram os fundos setoriais (CT-Saúde e CT-Infra), a Secretaria de Atenção à Saúde/MS e outros departamentos da Sctie/MS. Ao comparar a indução entre as linhas de investigação em biofármacos, verificou-se que a de ‘biofármacos e biomarcadores baseados na genômica’ lideraram em termos de financiamento e número de projetos. A tabela a seguir apresenta as contribuições da PNCTIS, por meio das contratações diretas e dos editais temáticos nacionais realizados de 2004 a 2012, para cada linha de P&D em biofármacos.

Tabela 15 – Distribuição dos investimentos em Reais e número de projetos aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, de 2004 a 2012, por linhas de P&D para o setor de biofármacos, segundo a agenda nacional de desenvolvimento tecnológico.

Biofármacos: linhas de P&D	Investimentos em Reais	Nº. de projetos
Biofármacos e biomarcadores baseados na genômica	28.512.026,6	31
Sistema de liberação controlada de fármacos	6.633.780,52	7
<i>Software</i> e bancos de dados para biofármacos (bioinformática)	732.000,00	3
Bioprospecção	15.114.971,04	19
Total	50.992.778,16	60

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a), Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014). Elaboração própria.

Ao se analisar os mecanismos de indução, observou-se que apenas 4 projetos foram apoiados via contratações diretas, mobilizando R\$ 1.780.069,08. As outras 56 atividades de P&D foram selecionadas por meio de concorrência pública de abrangência nacional, com base na indução realizada por 17 editais temáticos nacionais. Entre estes, a chamada pública de ‘Fármacos, medicamentos, insumos, equipamentos e kits diagnósticos’, lançada em 2006, alocou 41,2% do total de recursos que o mecanismo de fomento nacional beneficiou a P&D em biofármacos. Por outro lado, o edital de ‘Doenças negligenciadas’, publicado em 2008, foi o que mais obteve respostas da comunidade científica, aprovando 15 projetos de P&D em biofármacos. A tabela abaixo apresenta os editais temáticos que investiram nesse tópico tecnológico.

Tabela 16 – Distribuição dos editais temáticos lançados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros no período de 2004 a 2012, que aprovaram projetos de P&D em biofármacos, segundo o total de investimento em Reais e o número de projetos.

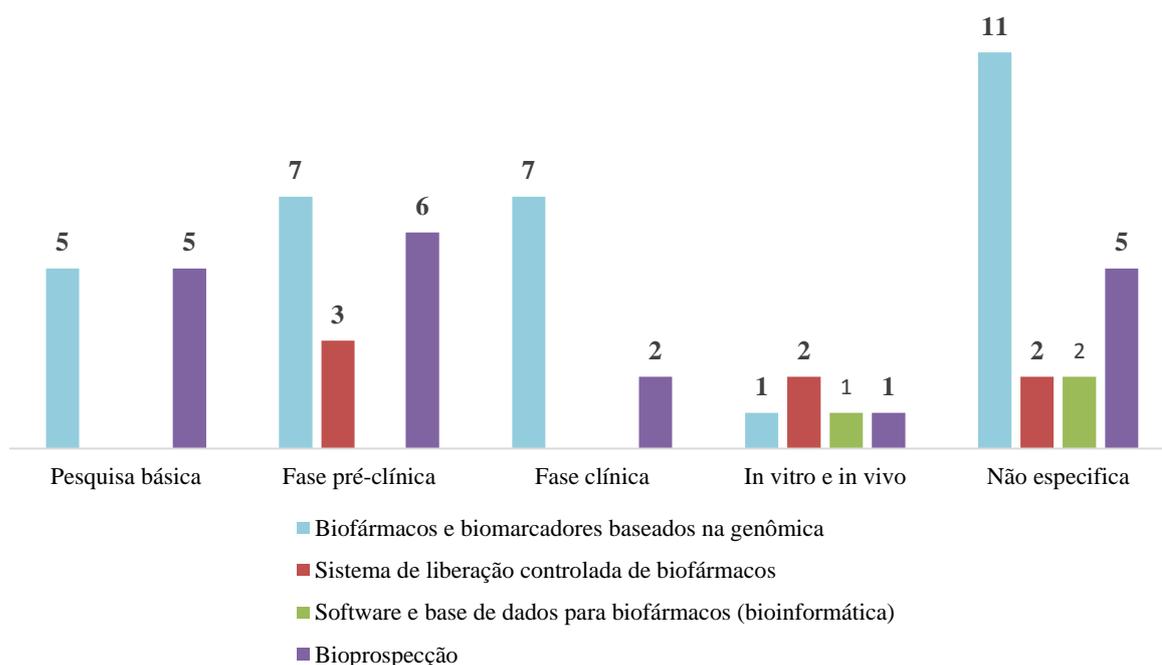
Editais temáticos nacionais	Investimentos em Reais	Nº. de projetos
Violência, acidente e trauma (2004)	177.050,00	2
Bioprodutos (2005)	3.244.544,78	3
Neoplasia (2005)	320.000,00	5
Hanseníase (2005)	88.000,00	1
Saúde mental (2005)	330.921,69	1
Assistência farmacêutica (2005)	301.663,00	3
Algas marinhas (2006)	2.999.999,99	4
Fármacos, medicamentos, insumos, equipamentos e kits diagnósticos (2006)	20.303.428,82	8
Renorbio (2006)	1.302.438,93	3
Genética clínica (2006)	275.630,00	2
Doenças negligenciadas (2006)	595.300,00	2
Saúde da mulher (2007)	101.000,00	1
INCT (2008)	4.773.529,74	1
Doenças negligenciadas (2008)	2.913.091,36	15
Anticorpos monoclonais 2009	5.457.000,00	1
Pesquisa clínica – produtos estratégicos para o SUS (2010)	5.480.538,28	2
Doenças negligenciadas (2012)	548.572,49	2
Total	49.212.709,08	56

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (2014). Elaboração própria.

Com relação à fase de pesquisa dos 60 projetos de P&D em biofármacos mapeados, verificou-se a concentração dos testes pré-clínicos e clínicos nas áreas de ‘biofármacos e biomarcadores baseados na genômica’ e de ‘bioprospecção’. A indução do tópico tecnológico de biofármacos conseguiu apoiar 16 projetos em fase pré-clínica, 9 ensaios clínicos e 5 atividades de P&D *in vitro* e *in vivo*. Esses números apontam a necessidade de se incrementar a aproximação das empresas do setor ao ambiente acadêmico, pois a indústria é o *locus* principal para a produção dos biofármacos que conseguirem alcançar a fase de comercialização. Nesse contexto, recomenda-se a aproximação da Sctie com os NITs no monitoramento tecnológico, a fim de orientar as futuras iniciativas de indução à P&D em biofármacos, promovendo o estabelecimento das PPPs. O gráfico 4 apresenta a distribuição do quantitativo de projetos de

P&D em biofármacos avaliados, por áreas prioritárias da agenda nacional de desenvolvimento tecnológico e por fase de pesquisa.

Gráfico 4 – Quantitativo de projetos de P&D em biofármacos, segundo a fase de pesquisa e áreas prioritárias definidas na agenda nacional de desenvolvimento tecnológico, aprovados pelas contratações diretas e editais temáticos nacionais, realizados pelo Decit e parceiros de 2004 a 2012.



Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).
Elaboração própria.

Entretanto, 33,3% dos resumos aprovados não especificavam na metodologia a fase de pesquisa. Essa constatação reforça a necessidade de que essa variável seja uma informação obrigatória a ser inserida nos resumos submetidos nos processos seletivos das futuras iniciativas, bem como nas bases de dados gerenciais, como o Sistema Pesquisa Saúde. Essa variável é importante para os exercícios de monitoramento tecnológico e de avaliação da gestão de CT&I em saúde, a fim de orientar a indução do SUS à P&D.

Outro cenário foi observado quando se avaliou a orientação dos recursos por fase de pesquisa entre as quatro linhas de P&D em biofármacos, contempladas pelas ações do Decit. Verificou-se que na pesquisa básica a linha de ‘bioprospecção’ liderou a mobilização dos

investimentos, recebendo R\$ 3.702.828,80. Por sua vez, a de ‘sistemas de liberação controlada de fármacos’ recebeu a maior parte dos recursos que beneficiaram os ensaios pré-clínicos, contando com R\$ 3.176.291,49. A linha de investigação em ‘biofármacos e biomarcadores baseados na genômica’ foi beneficiada com a maior alocação para os ensaios clínicos, com R\$ 13.361.957,87. Por último, entre os estudos que mencionaram realizar a P&D *in vitro e in vivo*, a linha de investigação em ‘*software* e banco de dados para biofármacos’ liderou, com R\$ 452.000,00, de acordo com os registros da base de dados do Decit (BRASIL, 2014a) e do Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a). A tabela a seguir apresenta a distribuição dos investimentos em Reais por linha de P&D em biofármacos e fase de pesquisa.

Tabela 17 – Classificação dos projetos de P&D em biofármacos aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, no período de 2004 a 2012, por linha de investigação do setor de biofármacos e por fase de pesquisa.

Biofármacos por linhas de P&D	Pesquisa básica	Ensaio pré-clínico	Ensaio clínico	<i>In vitro e in vivo</i>	Não específica
Biofármacos e biomarcadores baseados na genômica	297.863,92	1.663.371,02	13.361.957,87	86.500,00	13.102.333,79
Sistemas de liberação controlada de biofármacos	0	3.176.291,49	0	169.096,00	3.288.393,03
<i>Software</i> e banco de dados para biofármacos (bioinformática)	0	0	0	452.000,00	280.000,00
Bioprospecção	3.702.828,80	2.599.810,54	5.480.538,28	188.288,00	3.143.505,42
Total	4.000.692,72	7.439.473,05	18.842.496,15	895.884,00	19.814.232,24

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a). Elaboração própria.

Os biofármacos são tecnologias emergentes que já se tornaram prioridades para a agenda sanitária nacional, demandando o fortalecimento da capacidade de PD&I e de produção do CEIS, no âmbito do sistema nacional de inovação em saúde (ABDI; CGEE, 2009a). Por outro lado, podem também representar alto custo para as compras públicas e um alvo de pressão para incorporação dos produtos e processos biológicos inovadores no SUS, caso o crescimento desse setor fique a cargo do mercado biotecnológico internacional (VARGAS et al., 2012).

Em 2010, as compras públicas centralizadas do SUS para medicamentos do componente especializado totalizou R\$ 3,2 bilhões. Entre esses produtos estratégicos para a assistência farmacêutica, a aquisição de biofármacos representou 3,7% do volume em unidades de medicamentos adquiridas e 31,97% do valor das aquisições em Reais⁴⁶. Em 2011, as compras públicas dos medicamentos do componente especializado aumentaram para R\$ 3,5 bilhões (VARGAS et al., 2012). No entanto, esses autores, não apresentaram os dados desagregados referentes à aquisição de biofármacos em 2011.

Desse modo, a atuação do Estado na orientação do fomento científico e tecnológico no setor de biofármacos no CEIS é estratégico para a sustentabilidade do SUS. Para lidar com esse cenário, o MS, por meio do Deciiis/Sctie, induziu a formação de PDPs para produzir biofármacos, que constavam na Portaria nº.1284 de 2010, cuja revisão da lista de prioridades foi publicada na Portaria nº. 3.089 de 2013, como mencionado no capítulo 2. De acordo com Vargas et al. (2012), em 2011, essa iniciativa do MS já tinha conseguido implementar 4 parcerias entre laboratórios públicos e privados para desenvolver biofármacos prioritários para o SUS, promovendo também a transferência tecnológica. A tabela a seguir apresenta essas PDPs.

⁴⁶ A assistência farmacêutica dos medicamentos do componente especializado consiste em uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em diretrizes terapêuticas e protocolos clínicos publicados pelo Ministério da Saúde. A Portaria GM/MS nº.1534, de julho de 2013, estabelece os critérios que definem as doenças a serem contempladas por essa estratégia (BRASIL, 2013d).

Tabela 18 – Biofármacos produzidos no âmbito das Parcerias de Desenvolvimento de Produtos induzidas até 2011 pelo Decis/Sctie/MS.

Laboratório público	Parceiro privado	Produto	Indicação terapêutica
Instituto Vital Brasil (IVB)	PharmaPraxis	Adalimumabe	Artrite reumatoide e doença de <i>Crohn</i>
Bio-Manguinhos	Pfizer/Protalix	Taliglucerase alfa	Doença de <i>Gaucher</i>
Bio-Manguinhos	Aché	Betainterferon 1a	Esclerose múltipla
Lafepe	Cristália	Toxina botulínica	Relaxante muscular

Fonte: Vargas et al. (2012).

O avanço científico e tecnológico do setor de biofármacos tem sido definido como prioridade nas distintas instâncias participativas do SUS, conforme constatação obtida a partir da análise normativa realizada neste estudo. Desde 2004, há um esforço dos gestores, profissionais da saúde e usuários dos serviços para incluir recomendações relacionadas aos biofármacos nos instrumentos de política do SUS, que orientam a definição, o planejamento e a programação das ações de CT&I em saúde, conforme quadro a seguir.

Quadro 17 – Prioridades relacionadas à P&D em biofármacos vigentes no SUS de 2004 a 2012.

Instrumentos de Políticas do SUS	Prioridades no Setor de Biofármacos
Relatório final da 12ª Conferência Nacional	<ul style="list-style-type: none"> - Fortalecimento do CEIS no setor de fármacos e medicamentos produzidos por rota biológica. - Criação e desenvolvimento de laboratórios para pesquisas nos municípios, capacitando os jovens para descobertas nas esferas de nanotecnologia e biotecnologia. - Desenvolvimento e estabelecimento de parcerias para produção de biofármacos a partir da flora nacional.
Plano Nacional de Saúde 2004-2007	<ul style="list-style-type: none"> - Fortalecimento da capacidade de realização de ensaios clínicos e implementação da Plataforma Brasileira para Ensaios Clínicos. - Implementação da suficiência nacional em biofármacos.
Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde	<ul style="list-style-type: none"> - Pesquisa pré-clínica e clínica para identificação de genes, polimorfismos genéticos e em farmacogenética e para elaboração de banco de dados genéticos. - Pesquisa pré-clínica e clínica de plantas medicinais, fitoterápicos e substâncias bioativas. - Testes clínicos de procedimentos terapêuticos com produtos biológicos oriundos de atividades científicas nacionais.
Relatório final da 13ª Conferência Nacional de Saúde	<ul style="list-style-type: none"> - Indução do desenvolvimento científico e tecnológico, a produção e acesso de fármacos, medicamentos e <i>softwares</i> que apoiem às intervenções terapêuticas, atendendo aos interesses nacionais e às necessidades e prioridades do SUS.
Portaria GM/MS nº. 978 de 2008	<ul style="list-style-type: none"> - Fortalecimento do complexo econômico-industrial da saúde orientado a atender a lista de produtos estratégicos para o SUS, contemplando P&D e produção: <ul style="list-style-type: none"> • antibióticos, antifúngicos e antitumorais por rota biotecnológica; • novas biomoléculas e biofármacos produzidos, por rota biotecnológica, para tratamento de doenças negligenciadas, neoplasias e enfermidades virais.
Plano Nacional de Saúde 2008-2011	<ul style="list-style-type: none"> - Promoção da segurança jurídica necessária à execução das atividades de empresas, quer pública, mista ou privada, com potencial e interesse em iniciativas de inovação e desenvolvimento tecnológico para produção de insumos para a saúde oriundo da biodiversidade ou resultantes da biotecnologia. - Incentivo à cooperação internacional e transferência tecnológica para o desenvolvimento de produtos biológicos, considerando as legislações internacionais, em especial as que o Brasil é signatário.

<p>Portaria GM/MS nº. 1.284 de 2010</p>	<p>- Fortalecimento do complexo econômico-industrial da saúde orientado a atender a lista de produtos estratégicos para o SUS atualizada, contemplando P&D e produção das seguintes biotecnologias relacionadas ao setor de biofármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anticorpos monoclonais, enzimas, hormônios e proteínas; • antipsicóticos, anticonvulsivantes, antirreumáticos, antiinflamatórios; imunossupressor; e antivirais (inclusive os antirretrovirais); • biofármacos para doenças negligenciadas (malária, doença de Chagas, leishmaniose, esquistossomose, tuberculose e hanseníase); • biofármacos para doenças não transmissíveis (<i>Alzheimer, Parkinson, osteoporose, hipertensão arterial pulmonar</i>); • <i>Stent</i> coronariano (farmacológico).
<p>Agenda de Pesquisas Estratégicas para o Sistema de Saúde</p>	<p>- Estudos comparando intervenções medicamentosas e não medicamentosas, em esquema isolado ou associado, no tratamento de patologias dependentes do estilo de vida, com foco em saúde mental e drogadição, diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares e câncer.</p> <p>- Estudos de fase III com medicamentos estratégicos para o SUS já registrados (novos medicamentos oncológicos e novos biofármacos para doenças reumatológicas), comparando esquemas terapêuticos alternativos com efetividade similar, avaliando o de menor posologia, maior intervalo entre as doses ou menor duração do tratamento.</p> <p>- Estudo de fase IV de efetividade e de segurança a médio e longo prazo de pacientes elegíveis, segundo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, para tratamento com novos medicamentos oncológicos, novos biofármacos para doenças reumatológicas e novos medicamentos para o tratamento da diabetes.</p> <p>- Bioprospecção de microrganismos para o desenvolvimento e produção de biofármacos.</p> <p>- Estudos para o desenvolvimento biofármacos, a partir de plantas medicinais da flora brasileira, priorizando as espécies que demonstram potencial de gerar produtos para o SUS.</p> <p>- Identificação de alvos moleculares para desenvolvimento de novos medicamentos e farmacovigilância.</p> <p>- Pesquisa em área de fronteira: genomas funcionais, proteomas e/ou transcriptomas de agentes causadores de doenças de importância epidemiológica.</p>
<p>Relatório final da 14ª Conferência Nacional de Saúde</p>	<p>- Promoção do desenvolvimento científico e tecnológico, da produção e do acesso dos fármacos e medicamentos prioritários para o SUS.</p>
<p>Plano Nacional de Saúde 2012 - 2015</p>	<p>- Fomento à P&D, produção e acesso de medicamentos ou biofármacos para o tratamento da tuberculose, hanseníase, DST/Aids, entre outros.</p> <p>- Fortalecimento de uma política de transferência tecnológica para o desenvolvimento científico, tecnológico e produção de biofármacos.</p>

Fontes: Brasil (2004a, 2004b, 2008a, 2008b, 2008c, 2009a, 2010b, 2011a, 2011b, 2012a). Elaboração própria.

Essa contextualização contribuiu para a avaliação qualitativa da amostra deste estudo. Os resultados apresentados a seguir provêm do exercício de estabelecer um diálogo entre as prioridades para a P&D em biofármacos definidas na agenda nacional sanitária, nas instâncias do SUS, e as selecionadas na agenda de desenvolvimento tecnológico, lideradas pelo MCTI e Mdic.

No Brasil, a grande aposta do setor biofarmacêutico são os biofármacos e biomarcadores baseados na genômica, especialmente para o tratamento do câncer. Além da oncologia, esse novo campo de P&D tem o potencial também de resultar em soluções inovadoras para os desafios clínicos nas áreas de imunologia, infectologia, assim como para o tratamento de doenças neurodegenerativas, podendo reorientar os protocolos clínicos adotados nos sistemas de saúde (ABDI; CGEE, 2009a).

Os resultados qualitativos da avaliação realizada neste estudo demonstraram que a indução do MS, por meio do Decit/Sctie, e parceiros para a P&D em 'biofármacos e biomarcadores baseados na genômica' investiu, no período de 2004 a 2012, R\$ 28.512.026,60 em 31 projetos de P&D relacionados a essa linha de investigação do setor de biofármacos. Esses projetos contemplaram as seguintes áreas prioritárias da agenda nacional sanitária, de acordo com os instrumentos de política do SUS avaliados: dengue; doença de Chagas; esquistossomose; hanseníase; leishmaniose; malária; tuberculose; câncer; *Alzheimer*; diabetes; anticorpos monoclonais; hormônio de crescimento; antiviral, no caso para a dengue; e imunossupressor (BRASIL, 2013a, 2014a). Entretanto, não foram identificados, nessa linha de P&D do setor de biofármacos, projetos sobre antipsicóticos, anticonvulsivantes, antirreumáticos, antiinflamatórios nem em DST/Aids. Temas que também são considerados como prioritários na agenda nacional sanitária.

Ainda com relação à P&D em 'biofármacos e biomarcadores baseados na genômica', verificou-se a predominância do quantitativo de projetos que apresentavam como alvo da intervenção as doenças negligenciadas, com 17 projetos. Entre essas, a doença de Chagas apresentou-se na liderança, com 5 projetos apoiados, mobilizando um total de R\$ 1.006.607,12, seguida da leishmaniose com 4 projetos e a hanseníase com 3 (BRASIL, 2013a, 2014a). A tabela a seguir expressa o quantitativo de projetos e de investimentos em Reais para a P&D em 'biofármacos e biomarcadores baseados na genômica' induzida, especificamente, para as doenças negligenciadas.

Tabela 19 – Distribuição dos projetos de P&D em biofármacos e biomarcadores baseados na genômica específicos para as doenças negligenciadas, segundo investimentos em Reais e número de projetos, resultantes da indução do Decit/Scie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais, lançados no período de 2004 a 2012.

Doenças negligenciadas	Investimentos em Reais	Nº. de projetos
Dengue	40.000,00	1
Doença de Chagas	1.006.607,12	5
Esquistossomose	54.242,44	1
Hanseníase	755.200,00	3
Leishmaniose	693.552,25	4
Malária	36.600,00	1
Tuberculose	54.633,92	1
Doenças negligenciadas (não especifica)	4.773.529,74	1
Total	7.414.365,47	17

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).
Elaboração própria.

A análise estratégica desses dados aponta a necessidade de prosseguir no investimento desses projetos, sendo importante também reforçar a indução da P&D em ‘biofármacos e biomarcadores baseados na genômica’ para o aprimoramento da terapêutica da tuberculose. Essa enfermidade é a que lidera a carga de doenças negligenciadas no Brasil, como apresentado no capítulo 2, segundo estudo da Fiocruz (2013). Recomenda-se que futuras induções estimulem o INCT em tuberculose para avançar essa linha de pesquisa prioritária para as agendas sanitárias e de desenvolvimento.

Além desses projetos apresentados na tabela acima, as ações avaliadas do Decit promoveram o financiamento de R\$ 3.401.478,72 para um projeto da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), cujo objeto de investigação era o desenvolvimento de biofármacos para várias enfermidades, entre elas uma doença negligenciada. O alvo do tratamento era a esquistossomose, a hipertensão, a diabetes e o câncer (BRASIL, 2013a, 2014a).

Particularmente, a área de Oncologia tem apresentado um forte impacto dos estudos na área de genômica direcionados à biofármacos e biomarcadores, contribuindo para a escolha de regimes combinados de quimioterapia e ajuste de doses mais específicas para o usuário dos serviços de saúde. Esse tema está em amplo crescimento no país e tem motivado a comunidade científica, especialmente, a identificar proteínas associadas ao tumor, que podem funcionar

como alvos para o tratamento do câncer com anticorpos monoclonais ou com agentes quimioterápicos que apresentem ação mais específica nas células neoplásicas (ABDI; CGEE, 2009a).

As contratações diretas e os editais nacionais temáticos, realizados de 2004 a 2012, contribuíram para o investimento de R\$ 12.764.420,64 na execução de quatro projetos de P&D em ‘biofármacos e biomarcadores baseados na genômica’, cujos alvos da intervenção eram especificamente o câncer. Desses projetos, dois apresentavam como objeto da investigação o uso de anticorpos monoclonais na terapêutica do câncer. Além desses projetos específicos para a terapêutica de neoplasias, verificou-se também o financiamento de R\$ 60.000,00 para UFRJ desenvolver biofármacos e biomarcadores para tratamento de câncer e nefropatias (BRASIL, 2013a, 2014a).

Dados do *IMS Health* de 2008 revelaram que a utilização dos anticorpos monoclonais para o tratamento do câncer já se tornou uma estratégia consolidada internacionalmente. No mundo, já foram registrados cerca de 400 estudos realizados com anticorpos monoclonais. Entre eles, destaca-se o Anti CD-20, que é o objeto de P&D de 18 estudos clínicos internacionais. Em parte, esse movimento decorre do fato do medicamento de referência (comparador) contendo esse anticorpo, cujo nome comercial é o *Rituxan*® da *Genentech*, ser responsável por vendas anuais que alcançam aproximadamente US\$ 2 bilhões. Há grupos de pesquisa no Brasil que trabalham na expressão de fragmentos de anticorpos monoclonais, denominados de *minimab*. A maioria das pesquisas nessa área no Brasil, entretanto, ainda se encontra em fase laboratorial. Mesmo assim, o setor industrial já demonstra um interesse crescente no escalonamento dessa biotecnologia (ABDI; CGEE, 2009a).

A implementação da PNCTIS, por meio das iniciativas do Decit/Scite avaliadas, promoveu um financiamento de R\$ 12.791.805,70 a três atividades de P&D em anticorpos monoclonais. Entre essas, foram apoiados dois ensaios clínicos fase II com foco na terapia de câncer, sob a responsabilidade do Instituto Butantan e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp/SP), beneficiados com R\$ 6.197.136,62 e R\$ 5.457.000,00, respectivamente. O outro estudo conduzido pela Unifesp abordou o Anti CD-20, que se tornou uma prioridade de investigação internacionalmente, cujo objeto da P&D financiada pelo Decit e parceiros consistia no uso desse anticorpo monoclonal na imunologia aplicada (BRASIL, 2013a, 2014a).

Finalmente ainda entre as prioridades do SUS contempladas foram constatados também na amostra avaliada uma atividade de P&D em ‘biofármacos e biomarcadores baseados na genômica’ para o tratamento do *Alzheimer* que recebeu R\$ 330.921,69; um projeto com foco

no desenvolvimento de imunossupressor beneficiado com R\$ 125.000,00; e um projeto sobre hormônio de crescimento que contou com R\$ 132.567,00 (BRASIL, 2013a, 2014a). Essas ações favoreceram, assim, a implementação da Portaria GM/MS nº. 1.284 de 2010 na busca de desenvolver produtos prioritários para o SUS. No entanto, para traduzir os resultados dessas pesquisas em biotecnologias incorporadas no sistema de saúde é fundamental ampliar a envergadura do financiamento, assegurando esse aporte em um longo prazo.

O cenário do setor de biofármacos no Brasil também apresenta-se propício ao desenvolvimento e uso das plataformas para a produção de nano e microssistemas de liberação controlada de fármacos. A comunidade científica internacional já comprovou que a distribuição de um fármaco no organismo pode ser modificada pelo uso de nano e microssistemas de liberação controlada. Esses sistemas podem proteger o princípio ativo da degradação e/ou inativação, permitindo um melhor controle da cinética de liberação do fármaco. Adicionalmente, podem melhorar a biodisponibilidade do fármaco por aumentar a penetração celular e por proporcionar a liberação dele no sítio de ação específico para a intervenção indicada, eliminando ou minimizando os efeitos colaterais da terapêutica convencional (ABDI; CGEE, 2009a).

Diversos sistemas de liberação controlada de fármacos e de medicamentos já demonstraram a eficácia no desenvolvimento de vacinas e de quimioterápicos destinados à prevenção e tratamento de um conjunto de doenças transmissíveis e de vários tipos de câncer. Há uma expectativa da comunidade científica de que esses sistemas favoreçam a administração de substâncias quimioterápicas utilizadas no tratamento do câncer, assim como, facilitem o desenvolvimento de uma nova terapêutica antimalárica (ABDI; CGEE, 2009a).

A implementação da PNCTIS viabilizou um investimento de R\$ 6.633.780,52 em sete projetos de P&D sobre ‘micro e nanossistemas de liberação controlada de biofármacos’, por meio das contratações diretas e editais temáticos nacionais lançados de 2004 a 2012. Com relação aos resultados esperados expressos na agenda de desenvolvimento tecnológico para essa linha de investigação do setor de biofármacos, somente um desses projetos descreveu a via de administração do sistema de liberação controlada, a qual era por meio de sistema intraocular (BRASIL, 2013a, 2014a). Essa via, no entanto, não se insere entre o rol de prioridades listadas pela ABDI e CGEE (2009a).

Entre as prioridades elencadas na agenda do SUS, constatou-se que três projetos direcionaram-se para a aplicação dessas biotecnologias para o tratamento de doenças negligenciadas – leishmaniose, esquistossomose e tuberculose – mobilizando recursos públicos

na ordem de R\$ 878.680,49. Para as doenças não transmissíveis, foi mapeado um projeto de desenvolvimento de *stent* farmacológico, que permite a liberação controlada de fármacos para tratamento de doenças cardiovasculares, que recebeu R\$ 2.420.707,00; e uma outra atividade de P&D, cujo alvo era a terapêutica do câncer, que contou com R\$ 1.240.267,84. Esses projetos na área de doenças não transmissíveis estavam sob a responsabilidade do Incor/SP e da UFG, respectivamente (BRASIL, 2013a, 2014a).

Vale ressaltar que na lista de solicitações de incorporação de tecnologias no SUS, divulgada pelo Departamento de Gestão e Incorporação Tecnológica (Dgit/Sctie/MS) em 2014, havia um processo relacionado a *stent* farmacológico, cujo parecer da Conitec foi de inclusão dessa tecnologia no SUS, com a publicação da Portaria n.º. 29 em 2014. A Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista foi a demandante pela inclusão desse produto (CONITEC, 2014; BRASIL, 2014d). Isso sinaliza que o *stent* farmacológico já alcançou a fase de comercialização no país, havendo uma pressão por parte dos atores para incorporação no protocolo clínico do SUS.

Verifica-se que houve, portanto, uma resposta da comunidade científica nacional para a P&D em sistemas de liberação controlada de fármacos. No entanto, os investimentos foram incipientes frente aos promissores benefícios que essas biotecnologias podem trazer para as futuras intervenções em saúde.

A terceira linha prioritária de P&D do setor de biofármacos, contemplada nos projetos avaliados nesta tese, consiste no desenvolvimento de *softwares* e bases de dados para o desenvolvimento de biofármacos. A bioinformática e a biologia computacional são as áreas de conhecimento que promovem o avanço científico e tecnológico nesse campo, por promoverem a interface entre os códigos biológicos dos organismos pesquisados com o código computacional, reunindo informações da genômica e da proteômica para análise. Contribuem também para o gerenciamento da montagem e finalização de genomas completos e para a integração de bancos de dados aplicáveis ao estudo do genoma. Facilitam também a construção de sistemas para simulação de formas naturais e modificadas de produtos específicos do genoma (ABDI; CGEE, 2009a).

A empresa de sistemas biológicos, *Physionomics*, localizada no Reino Unido, por exemplo, assinou em 2007 um contrato com a multinacional *Eli Lilly* para realizar simulações de processos de desenvolvimento e de proliferação de células oncogênicas. O objetivo era criar um *software* capaz de prover suporte à P&D de novas moléculas quimioterápicas (ABDI; CGEE, 2009a).

Desse modo, observa-se que a aplicação da bioinformática e da biologia computacional na P&D do setor de biofármacos tem promovido o desenvolvimento de novos *softwares* e novas ferramentas, que podem ser de uso público e de fácil acesso pela internet. Tem contribuído também para a geração e publicação de dados mundiais de sequências de genomas; o aumento da precisão nas novas anotações de genomas; e a descoberta de genes. Estima-se que os dados de sequenciamentos dos genomas ampliem ainda mais rapidamente em decorrência do aprimoramento do registro em *softwares* e bases de dados específicos e da difusão dos dados entre a comunidade científica (BRENTANO, 2011).

Diante desse potencial para a área de Biotecnologia, a dinâmica da inovação no setor de biofármacos tem demandado o desenvolvimento de diversos modelos computacionais da bioinformática, entre outros fatores para colaborar no sequenciamento de novos genes. Esse sequenciamento pode levar a descobertas sobre as relações evolucionárias e funcionais dos genes humanos. Isso pode favorecer a compreensão sobre como, a partir de um gene específico, regular os processos de síntese de proteínas, de divisão e de desenvolvimento celular, relacionados a uma determinada enfermidade, por exemplo, facilitando a realização de simulações de intervenções terapêuticas (ABDI; CGEE, 2009a).

Na amostra avaliada, constatou-se que a PNCTIS colaborou para a realização de três projetos de P&D ‘*softwares* e modelos computacionais para biofármacos’, mobilizando R\$ 732.000,00. Todos esses projetos foram apoiados, por meio de editais temáticos nacionais. A UFRJ abordou em seu estudo os modelos computacionais para o tratamento do câncer de mama, contando com R\$ 80.000,00. A Fiocruz dedicou-se ao avanço da bioinformática e biologia computacional sobre protozoários para a identificação e análise de alvos para desenvolvimento de fármacos e meios diagnósticos, recebendo R\$ 200.000,00. A UFPB, por sua vez, buscou aplicar a bioinformática na investigação de biofármacos para terapêutica da leishmaniose e malária, com R\$ 452.000,00 (BRASIL, 2013a, 2014a).

Os dados apresentados apontam uma reduzida resposta da comunidade científica às induções avaliadas, no que se refere à P&D relacionada à área de bioinformática e de biologia computacional. Entretanto, a bioinformática está inserida na agenda nacional de desenvolvimento tecnológico como uma área de fronteira para o país. Ao estabelecer uma interface com a agenda de prioridades do SUS para o setor de biofármacos, recomenda-se que os futuros editais temáticos nacionais, apoiados pela PNCTIS, apresentem como linha de pesquisa a aplicação da bioinformática e da biologia computacional para o desenvolvimento de biofármacos destinados à prevenção ou terapêutica de doenças negligenciadas e do câncer.

Desse modo, o Estado pode aprimorar a indução ao tornar mais vinculado o financiamento a áreas estratégicas para a Biotecnologia no país.

Finalmente, sobre a P&D em ‘bioprospecção’, verifica-se que esse campo também apresenta-se como uma prioridade para o Brasil, onde se encontra o maior acervo da biodiversidade do planeta, contando com 15% do total de dois milhões de espécies da fauna e flora já catalogadas. A Amazônia aparece na cena internacional como um lugar privilegiado para a descoberta de novas moléculas disponíveis em biodiversidade. Desse modo, o país apresenta um ativo significativo, cujo avanço científico e tecnológico pode resultar no desenvolvimento e na produção de biofármacos (ABDI; CGEE, 2009b; MENDONÇA; FREITAS, 2009).

Em âmbito mundial, a bioprospecção tem se concentrado no desenvolvimento de novos antibióticos, agentes citostáticos ou citotóxicos e anti-inflamatórios (ABDI; CGEE, 2009a). Na amostra avaliada, a PNCTIS contribuiu com R\$ 15.114.971,04 para a execução de 19 atividades de P&D em ‘bioprospecção’, cujos alvos das intervenções atendem a algumas prioridades expressas nos instrumentos de política do SUS e na agenda nacional de desenvolvimento tecnológico (BRASIL, 2013a, 2014a).

A UFRJ, a Unesp e a Secretaria de Estado de Saúde de SP mobilizaram um total de R\$ 689.334,28 para a investigação da biodiversidade com a finalidade de desenvolver biofármacos para o tratamento da leishmaniose, malária e esquistossomose, respectivamente. As iniciativas avaliadas da PNCTIS também destinaram R\$ 1.386.552,06 para a realização de quatro atividades de P&D em ‘bioprospecção’, cujo alvo terapêutico era o câncer, envolvendo a Universidade Federal do Ceará (UFC), Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), UFRJ e Universidade Federal do Paraná (UFPR). Com relação às classes terapêuticas, foram identificados dois projetos direcionados ao uso da biodiversidade para o desenvolvimento de cicatrizantes, recebendo um total de R\$ 5.480.538,28 (BRASIL, 2013a, 2014a).

Além disso, R\$ 6.560.334,22 foram alocados em oito projetos que pesquisaram a biodiversidade para o desenvolvimento de anti-inflamatórios, antitrombóticos, anticoagulantes, antibiótico, antiproliferativo, antioxidante, antiviral, anticonvulsivante, antineoplásico, anti-helmíntico e anti-hiperglicemiante. Como alguns projetos utilizaram a biodiversidade para a P&D de mais de uma classe terapêutica, isso inviabilizou o cálculo do financiamento específico para cada uma dessas (BRASIL, 2013a, 2014a).

O avanço científico e tecnológico em biofármacos demanda, portanto, a articulação dos atores em redes para promover a interface entre essas linhas de P&D apresentadas, como o uso

da bioinformática também nos exercícios de bioprospecção, por exemplo. Na amostra avaliada, das 60 atividades de P&D relacionados ao setor de biofármacos, 53,3% (32) deram prosseguimento aos projetos apoiados pelo Decit, especialmente, devido ao movimento dos pesquisadores principais em mobilizar recursos via agências de fomento, segundo as informações coletadas na Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014).

A implementação da PNCTIS para o setor de biofármacos contribuiu também para a formação ou consolidação de cinco redes de pesquisa, o envolvimento de três INCTs e a atuação de dez PPPs para a execução das atividades de P&D aprovadas de 2004 a 2012, por meio das contratações diretas e dos editais temáticos nacionais. Não foram identificadas essas variáveis entre os três projetos relacionados ao desenvolvimento de *software* e base de dados para biofármacos, por meio da aplicação da bioinformática e da biologia computacional, de acordo com o Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e a Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). O quadro a seguir apresenta as atividades de P&D que sinalizaram a formação de parcerias e a continuidade de sua execução.

Quadro 18 – Resultados qualitativos das atividades de P&D em biofármacos que prosseguiram e formaram parcerias, desde o ano de aprovação nas contratações diretas e editais temáticos nacionais, lançados de 2004 a 2012, pelo Decit/Sctie/MS e parceiros.

Objeto principal da P&D	Ano	Parcerias e continuidade de financiamento da P&D
P&D em biofármacos e biomarcadores baseados na genômica		
Anticorpos monoclonais (AcMm anti-CD-4, CD-8, CD-20) para imunologia aplicada	2004	Cooperação entre Unesp e o Instituto <i>Ludwig</i> de Pesquisa sobre o Câncer.
Marcadores moleculares da resposta imune, o papel da HO-1 e seus produtos a avaliação dos níveis de monóxido de carbono expirado como marcador da atividade da HO-1 na inflamação pulmonar	2004	Continuidade por meio do fomento via CNPq.
Nanopartículas coloidais de Prata (Ag) estabilizadas por complexos de rutênio, como material de adição, para a produção de antissépticos	2004	PPP entre UFSC e a Nano Endoluminal, fabricante de próteses vasculares e a Olsen fabricante de equipamentos odontológicos e hospitalares. Seguimento dessa atividade de P&D, no entanto não há a especificação da fonte de financiamento no currículo <i>lattes</i> do coordenador.
Dois protótipos de novos antifolatos como candidatos para a quimioterapia da hanseníase por meio de modelagem molecular, síntese orgânica, avaliação biológica, clonagem, expressão heteróloga e purificação de proteínas	2005	Essa atividade de P&D desenvolveu-se a partir da cooperação entre Instituto Militar de Engenharia (IME), Centro de Instrumentação e Validação Analítica da Fiocruz, Laboratório de Avaliação de Inibidores Enzimáticos da UFRJ e Bio-Manguinhos/Fiocruz.
Inibidores de vias de sinalização de kDNA (Vpim, Flaxo, Cholo)	2005	Continuidade dessa atividade de P&D, no entanto, o coordenador não especifica no currículo <i>lattes</i> as fontes de financiamento.
Hormônio do crescimento humano, filgrastima (fator estimulador da colônia de granulócitos humanos), eritropoietina, e seus derivados peguilados e hiperglicosilado	2005	Segue com essa atividade de P&D, no entanto não especifica as fontes de financiamento. Coordenador participou no Estudo Colaborativo Internacional realizado pela Farmacopeia Europeia que estabeleceu o Padrão de Somatropina em 2006 e 2011.
Novo composto de rutênio desenvolvido como antitumoral	2006	Continuidade dessa atividade de P&D por meio da PPP entre UFG e as empresas Equipler Indústria Farmacêutica Ltda., TKS Farmacêutica Ltda. e Halex Istar Indústria Farmacêutica, especialmente para P&D de um novo fármaco antileucêmico à base de rutênio. Essa pesquisa também conta com o apoio financeiro dessas empresas, CNPq, Instituto de Ciências Farmacêuticas de Estudos e Pesquisas, FAP de Goiás, PPSUS em Goiás e Finep.
Marcadores moleculares relacionados com predisposição ao desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço. Uso de SNPs, microarranjos de cDNA e abordagem proteômica	2006	Cofinanciamento via Fapesp.
Glutamina com ou sem zinco e retinol para o déficit da fluência verbal em crianças com polimorfismo do gene APOE e de alto risco para doenças diarreicas e desnutrição. Identificação de determinantes genéticos associados a infecções parasitárias intestinais	2006	Essa atividade de P&D ocorreu a partir da cooperação entre UFC e Universidade de Virgínia nos EUA. Prossegue com aporte financeiro via CNPq. Coordenador tem experiência de cooperação com a Fundação Bill e Melinda Gates, <i>Howard Hughes Medical Institute</i> (EUA), <i>A catalyst for Global Health</i> (EUA) e Universidade de Virgínia. Participa desde 2009 do Instituto de Biomedicina do Semi-Árido Brasileiro.

(<i>Cryptosporidium spp.</i> , <i>Giardia spp.</i> e <i>Escherichia coli</i> enteroagregativa)		
Marcadores moleculares relacionados com predisposição ao desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço. Uso de SNPs, microarranjos de cDNA e abordagem proteômica	2006	Cofinanciamento via Fapesp.
Anticorpomonoclonal para o câncer	2006	Atividade de P&D desenvolvida por meio da PPP entre Instituto Butantan e PR&D/Recepta Biopharma) e da cooperação com a Fundação Faculdade de Medicina/Serviço de Patologia, Hospital Oswaldo Cruz, Hospital Sírio Libanês, Instituto Nacional de Controle de Câncer nesse projeto. Coordenador faz parte do INCT – Instituto de Investigação em Imunologia. Contou também com o cofinanciamento da PR&D/Recepta Biopharma, Finep e Fapesp.
Biofármacos para regeneração tecidual	2006	Atividade de P&D decorreu por meio da PPP entre Fiocruz e Bionext Produtos Biotecnológicos Ltda. O coordenador participa do INCT – Inofar e da Rede de Bioensaios Farmacológicos. Desde 2005, realiza projetos de P&D em biofármacos em cooperação com os laboratórios Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. Também participou do Instituto do Milênio (2005-2008).
Biofármacos para diabetes, hipertensão, câncer, esquistossomose.	2006	Segue com essas atividades de P&D, contando com o financiamento via CNPq e Fapesp. Coordenador participou do Instituto do Milênio.
Níveis plasmáticos de FVII, a presença de polimorfismos no gene do FVII e no gene ESR1 e a ocorrência da pré-eclâmpsia em adolescentes	2007	Segue com P&D nesse campo, incluindo a relação entre pré-eclâmpsia e fator VIII também, com aportes via CNPq.
Biofármacos baseados em estruturas moleculares para doenças infecciosas tropicais negligenciadas, 2008	2008	Indicação de interesse em estabelecer parcerias com setor privado farmacêutico e biotecnológico. No entanto, não foi encontrado registro de PPP no currículo <i>lattes</i> do coordenador.
Lipoxina e ação anti-inflamatória da miocardite na doença de Chagas	2008	Prossegue com recursos via, CNPq e Fapemig.
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> após exposição a compostos fosfínicos de rutênio	2008	Prossegue com P&D sobre biofármacos para Tb com apoio via Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico e PPSUS do Rio de Janeiro.
Atividade ecto-nucleotídica de isolados de leishmania como marcador das características clínicas	2008	Coordenador tem experiência de realizar outros projetos de P&D em cooperação com a Biobrás S.A., Brasil.
Ação anti-viral da Galectina-1 na dengue, identificação de alvos terapêuticos e/ou diagnósticos por meio de aspectos glicobiológicos	2008	Prossegue com financiamento via Capes e CNPq.
Lipoxina no desenvolvimento da miocardite durante a infecção experimental por <i>Trypanosoma cruzi</i>	2008	Prossegue com financiamento via Fapemig.
Caracterização molecular de cepas de <i>Mycobacterium leprae</i> , de pacientes e comunicantes de hanseníase. Identificação de marcadores	2008	Prossegue com apoio via CNPq e a organização não governamental internacional <i>The Order of Malta</i> .

para monitoramento clínico, comprometimento neural e resistência medicamentosa.		
Marcadores para detecção e prognóstico da doença de Chagas, por meio de tecnologia de <i>Phage Display</i> , para a seleção de peptídeos recombinantes.	2008	Essa atividade de P&D promoveu a articulação de quatro universidades mineiras para implantação da Rede de Pesquisa em Doenças Infecciosas Humanas e Animais no Estado de Minas Gerais. Prossegue com apoio via Fapemig.
Imunossupressor a partir da Hsp70 de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2008	Interesse em estabelecer PPP com as empresas Aché, Coinfar ou Eurofarma. Continua P&D nesse campo com financiamento via Finep, CNPq e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul. O coordenador já realizou desde 2007 o registro do pedido de patente de 'Preparações farmacêuticas contendo HSP70 com efeito imunossupressor, processo para sua obtenção e uso' no INPI (número do registro: PI0703428, data de depósito: 17/8/2007).
Anticorpomonoclonal	2009	Coordenador tem experiência de cooperação com o BioBanco da USP e participa da Rede Acadêmica de Pesquisa sobre o Câncer.
P&D em nano e microsistemas de liberação controlada de fármacos		
Formulação de ciclosporina (CsA) em sistemas de liberação controlada intraocular biodegradável	2005	Contou com apoio via Fapemig para continuar essa atividade de P&D
Microsistemas de transporte de moléculas bioativas	2006	Essa atividade de P&D prossegue com apoio via CNPq, Finep e Capes. Coordenador tem experiência de cooperação com UFG, UFPE, UFRGS, Incor, Innovatech e TKS Farmacêutica. Também participa do grupo contemplado pelo financiamento do Decit e parceiros nas investigações sobre composto de rutênio como antitumoral e <i>stents</i> .
Desenvolvimento de três tuberculostáticos em um único sistema de liberação controlada, baseado em nanopartículas de poli (ácido láctico) e copolímeros de ácido glicólico, contendo pirazinamida que permite a liberação <i>in situ</i> dos fármacos para otimização no tratamento clínico e terapêutico	2006	P&D segue com apoio da Faperj.
<i>Stent</i> farmacológico	2006	Esse projeto fez parte do Programa de Desenvolvimento Nacional de Endopróteses Vasculares – <i>Stents</i> (PDNS) –, iniciado em 2005, por meio de contratação direta do Decit. Ocorre por meio da PPP entre Incor/SP e empresas: <i>Scitech</i> Produtos Médicos Ltda. e <i>Innovatech</i> Ltda. A continuidade dessa atividade de P&D conta com o apoio financeiro da empresa <i>Sahajanand Medical Technologies</i> , CNPq e Finep. Coordenador tem experiência de colaboração com a Fundação Zerbini e com o Erasmus Medical Center (Holanda). O 1º financiamento ocorreu por contratação direta do Decit em 2005.

Leishmanicida liberado por nanossistemas com partículas inorgânicas de sílica, ouro e óxido férrico	2012	Essa atividade de P&D ocorre a partir da parceria entre UFRJ e <i>Harvard Medical School</i> (EUA) que disponibilizou os compostos para teste. Coordenador teve projeto sobre P&D de biofármaco para leishmaniose contemplado no edital ‘Doenças negligenciadas – 2008’. Coordenador participa da Associação de Produtos Naturais e seus derivados com Anfotericina B para o desenvolvimento de terapia efetiva contra leishmanioses, como também, com apoio da Faperj, do Programa Apoio a ‘Estudo de doenças negligenciadas e reemergentes e do Programa Prioridade Rio: apoio ao estudo de temas prioritários para o governo do RJ e PensaRio’.
P&D em bioprospecção		
Folhas de <i>Psidium guajava</i> (goiabeira branca), em cascas dos frutos de <i>Vitis vinifera</i> (Grape skin) e em sementes de <i>Bixa orellana</i> (urucum)	2004	Unicamp segue com P&D sobre essas plantas com financiamento da Aché e Finep
Planta <i>Senna spectabilis</i>	2005	PPP entre Unesp e indústria <i>Aspen</i> nessa atividade de P&D.
Plantas medicinais	2005	Cooperação com a Liga Paranaense de Combate ao Câncer e Hospital Erasto Gaertner. Essa atividade de P&D segue com apoio via CNPq.
Macroalga vermelha <i>Gracillaria birdae</i>	2006	Prossegue com essa atividade de P&D, mas não especifica o financiador. Coordenador participa do INCT de Processos Redox em Biomedicina (Redoxoma).
Algas marinhas	2006	Parceria entre UFRJ e empresa Cristália nessa atividade de P&D.
Macroalgas marinhas do litoral paraibano	2006	Parceria da UFPB com as empresas Água Rabelo, Hebron e a Eurofarma e conformação da Rede Interinstitucional de Algas Bentônicas (UFPB e UFPE) para essa atividade de P&D. Coordenador faz parte do INCT – Inofar e participou do Instituto do Milênio do Semi-árido.
Lectinas e polissacarídeos sulfatados de algas marinhas	2006	Essa atividade de P&D consiste em um estudo multicêntrico que decorre da cooperação da UFC com a UFRN, UFPE, Unifor, Universidade Estadual do Ceará (UECE), UFRJ, Instituto Terramar a Associação de Produtores de Algas de Fleixeiras e Guajiru. Continuidade dessa atividade de P&D com apoio via CNPq.
Glicosaminoglicanos	2006	PPP entre Unifep e Kin Master Produtos Químicos Ltda. Prossegue com P&D nesse campo com apoio via CNPq, Capes e Fapesp.
Planta medicinal <i>Calotropis procera</i>	2006	Parceria entre UFC e <i>International Foundation for Science</i> . Essa atividade de P&D tem sido cofinanciada pela Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Funcap), CNPq e <i>International Foundation for Science</i> .
Algas (<i>D. pfaffii</i> e <i>S. zonale</i>) e de plantas brasileiras (óleos essenciais e látex de <i>Himatanthus sucuuba</i>)	2008	Essa atividade de P&D da UFRJ prossegue em cooperação técnico-científica com a <i>Harvard Medical School</i> (EUA) e com apoio financeiro via Faperj, CNPq e Decit.

		Coordenador teve projeto com mesmo objeto de análise contemplado também no edital de 'Doenças negligenciadas – 2012'. Participa da Associação de Produtos Naturais e seus Derivados com Anfotericina B para o desenvolvimento de terapia efetiva contra leishmanioses. Também, via apoio da Faperj, faz parte do Programa Apoio ao 'Estudo de Doenças Negligenciadas e Reemergentes', do Programa Prioridade Rio: apoio ao estudo de temas prioritários para o governo do RJ e do PensaRio.
Plantas com fontes potenciais de novas substâncias bioativas para o tratamento da malária (2008)	2008	Prossegue com apoio via CNPq e Fapesp. Coordenador participa da Rede de Pesquisa de Compostos Químicos Vegetais para Controle de Malária a partir da Etnofarmacologia nos Estados do Amazonas e Acre.
Selante de fibrina derivado de veneno de serpente	2010	Trata-se de um estudo multicêntrico que mobiliza a cooperação de oito centros de pesquisa localizados nos estados de São Paulo, Minas Gerais, Paraná, Rio de Janeiro e Distrito Federal. Segue com financiamento via Fapesp.
Plantas medicinais (<i>S. lutea</i> , <i>P. caimito</i> , <i>I. laurina</i> , <i>M. zapota</i> L. e <i>L. bojeri</i> A. DC)	2012	Segue com P&D nesse campo, com apoio via Fapesp.

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

A análise de produção da amostra avaliada constatou a expressiva participação das 60 atividades de P&D em biofármacos apoiadas na geração de conhecimento. Foram publicados 672 trabalhos científicos entre artigos científicos, dissertações de mestrado e teses de doutorado sobre os objetos de investigação financiados por meio da PNCTIS. Por outro lado, o cenário da produção tecnológica sinaliza a dificuldade em traduzir o conhecimento gerado em um produto ou processo biológico novo e com aplicação industrial, que apresente o potencial de se tornar uma biotecnologia com ampla circulação no mercado. Somente foram identificados 20 produtos ou processos tecnológicos relacionados às atividades de P&D em biofármacos avaliadas. Estes contemplaram, principalmente, os anticorpos monoclonais, o câncer e as doenças transmissíveis, de acordo com o Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014).

A P&D em ‘biofármacos e biomarcadores baseados na genômica’ liderou em termos de produção científica e tecnológica, com 348 trabalhos científicos publicados e 12 produtos ou processos tecnológicos desenvolvidos. Chamam atenção os dados da P&D em ‘nano e micro sistemas de liberação controlada de fármacos’, pois os 7 projetos financiados nessa área resultaram em 51 artigos científicos e em 6 produtos ou processos tecnológicos (BRASIL, 2013a, 2014a).

Por outro lado, os estudos que utilizaram a biodiversidade na busca de desenvolver biofármacos foram os que apresentaram a maior assimetria entre a produção científica e tecnológica. As 18 atividades de P&D em bioprospecção avaliadas contribuíram para a publicação de 231 trabalhos científicos, porém apenas uma produção tecnológica, segundo os dados qualitativos do Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e da Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). A tabela 20 apresenta o resultado quantitativo da produção científica e tecnológica por linha de P&D do setor de biofármacos e o quadro 19 apresenta, detalhadamente, por objeto principal de P&D a respectiva produção tecnológica resultante.

Tabela 20 – Distribuição quantitativa da produção científica e tecnológica resultante dos projetos de P&D em biofármacos financiados pelo Decit/Scie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais, lançados de 2004 a 2012.

Linhas de P&D do setor de biofármacos	Artigos publicados	Teses	Dissertações	Total da produção científica	Pedidos de Patentes	Outros produtos e processos tecnológicos	Total da produção tecnológica
Biofármacos e biomarcadores baseados na genômica	250	51	47	348	10	2	12
Nano e microssistemas de liberação controlada de biofármacos	51	2	7	60	5	1	6
<i>Software</i> e bases de dados para o desenvolvimento de biofármacos (bioinformática)	16	5	12	33	0	1	1
Bioprospecção	129	37	65	231	1	0	1
Total	446	95	131	672	16	4	20

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014).

Quadro 19 – Resultados qualitativos da produção tecnológica decorrente dos projetos de P&D em biofármacos, aprovados pelo Decit/Scie/MS e parceiros, por meio das contratações diretas e dos editais nacionais temáticos lançados de 2004 a 2012.

Objeto principal da P&D em biofármacos	Ano	Produção tecnológica	Natureza da patente solicitada	País de registro
P&D em biofármacos e biomarcadores baseados na genômica				
Anticorpos monoclonais (AcMm anti-CD-4, CD-8, CD-20) para imunologia aplicada	2004	Patente (BR1020130241725), data de depósito: 20/9/2013, título: 'Processo de produção de um imunossensor, kit para detecção de um vírus e método de detecção', INPI.	Processo	Brasil
Nanopartículas coloidais de Prata (Ag) estabilizadas por complexos de rutênio, como material de adição, para a produção de dispositivos antissépticos	2004	1.Patente (nº 3338/04). Síntese do Rutênio. 2004. INPI. 2.Patente. Data de depósito: 10/8/2004. Copolímero poli-{trans - [RuCl ₂ (vpy) ₄]-co-estireno} obtido por método sintético em solução, INPI. Resultado esperado dessa atividade de P&D é também o desenvolvimento de protótipo de um introdutor de prótese e de uma cânula de sucção cirúrgica, no entanto não foi encontrado o registro no currículo <i>lattes</i> do coordenador sobre o alcance desse resultado.	Processo (1 e 2)	Todos no Brasil
Inibidores de vias de sinalização de kDNA (Vpim, Flaxo, Cholo)	2005	Interesse por submeter o procedimento ao patenteamento pelo NIT da UnB. No entanto não foi encontrado o alcance desse resultado no currículo <i>lattes</i> do coordenador.	-	-
Novo composto de rutênio desenvolvido como antitumoral	2006	Patente (BR1020130336), data de depósito: 16/10/2013, título: 'Composições farmacêuticas à base de derivados de rutênio divalente e uso das mesmas', INPI.	Produto/processo	Brasil
Anticorpomonoclonal para o câncer	2006	Patente (PCT/BR2013/000164; BR10201201149), data de depósito: 15/5/2012, título: 'Método de produção e obtenção de variáveis de fragmento Fab do anticorpo monoclonal anti-digoxina a partir da técnica de phage display', INPI Outros produtos tecnológicos sem registro de PI: - Geração de linhagens de anticorpo monoclonal recombinante Rebma200. 2012. - Geração de linhagens de anticorpo monoclonal humanizado Rebma100. 2013.	Processo	Países signatários do acordo PCT (via Brasil)

Biofármacos para diabete, hipertensão, câncer, esquistossomose	2006	Patente (PI 0601826-2), data de depósito: 30/3/2006, título: 'Compostos tiazolidinadiônicos com atividade hipoglicêmica, INPI. Patente de produto (PI 0601827-0), data de depósito: 30/3/2006, título: 'Moléculas com atividade antitumoral', INPI.	2 Produtos	Brasil
Níveis plasmáticos de FVII, a presença de polimorfismos nos genes do FVII e no gene ESR1 e a ocorrência da pré-eclâmpsia em adolescentes	2007	Patente. (PI 0709963-3). Data de depósito: 24/5/ 2007, título: 'Detection of factor VII levels for diagnosis of pre-eclampsia'.	Processo	Grã-Bretanha
Imunossupressor a partir da Hsp70 de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2008	Patente (BR10201200338041), data de depósito: 28/12/2012, título: 'Composto ligante de HSP70, composição farmacêutica antitumoral, seus processos de produção, método de tratamento e usos', INPI. Estima-se com resultado da P&D conseguir patentear um produto gerado também. No entanto, não foi encontrado no currículo <i>lattes</i> do coordenador.	Processo	Brasil
Marcadores para diagnóstico e prognóstico da doença de Chagas, por meio de tecnologia de <i>Phage Display</i> , para a seleção de peptídeos recombinantes.	2008	Patente (PI014090005003), data de depósito: 12/8/2009, título: 'Peptídeos recombinantes e motivos proteicos associados à doença de Chagas e suas aplicações', INPI.	Produto	Brasil
P&D em nano e microssistemas de liberação controlada de fármacos				
Nano e microssistemas, obtidos por dispersões sólidas, para aprimorar características físico-químicas do Praziquantel (biodisponibilidade, viabilização de outras formas farmacêuticas e de outras vias de administração)	2005	Estima gerar novos produtos tecnológicos, micro e nano estruturados, para saúde. No entanto, não foi encontrado no currículo <i>lattes</i> do coordenador o registro desse resultado esperado	-	-
Formulação de ciclossporina (CsA) em sistemas de liberação controlada intraocular biodegradável	2005	1. Patente (PI 0604577-7), data de depósito: 31/8/2006, título: 'Dispositivo biodegradável para administração intraocular de fármacos', INPI. 2. Patente (WO 2008/025111), data de depósito: 31/8/2007, título: 'Biodegradable device for intraocular drug delivery', PCT.	Produtos (2)	1. Brasil 2. PCT (via Suíça)
Desenvolvimento de três tuberculostáticos em um único sistema de liberação controlada, baseado em nanopartículas de poli(ácido láctico) e copolímeros de ácido glicólico, contendo pirazinamida que permite a liberação <i>in situ</i> dos fármacos para otimização no tratamento clínico e terapêutico	2006	1. Patente (PI08022330), data de depósito: 30/6/2008, título: "Processo de produção de nanopartículas contendo substâncias ativas e suas composições farmacêuticas", INPI. 2. Patente (PI08021643), data de depósito: 30/6/2008, título: "Processo de produção de nanopartículas de tuberculostático para o tratamento de tuberculose e outras doenças pulmonares e suas composições farmacêuticas para o uso em aerossóis, inaladores e nebulizadores", INPI.	Processo (1, 2 e 3)	Todos no Brasil

		3. Patente (BR13201200771), data de depósito: 4/4/2012, título: "Método de obtenção e nanopartículas contendo combinações fixas de quatro ou mais moléculas biologicamente ativas e suas composições farmacêuticas ", INPI.		
Stent farmacológico	2006	Produto em fase de comercialização: 1) desenvolvimento do primeiro <i>stent</i> coronário farmacológico da América Latina e aprovado pela Anvisa. Não consta no currículo <i>lattes</i> do pesquisador principal dessa atividade de P&D informações sobre: registro de patente, número do registro na Anvisa e número de protocolo na Conitec sobre solicitação de incorporação dessa biotecnologia no SUS.	-	-
Leishmanicida liberado por nanossistemas com partículas inorgânicas de sílica, ouro e óxido férrico	2012	Interesse da <i>Harvard Medical School</i> (EUA) em transferir os direitos de uso das N_6,N_6 -diaryl ureas para instituições públicas ou empresas que desejem, sem fins lucrativos, produzir os compostos selecionados para tratamento de doenças negligenciadas.	-	-
P&D em <i>software</i> e banco de dados (bioinformática)				
Bioinformática e biologia computacional de protozoários para a identificação e análise de alvos para fármacos e diagnósticos	2006	Programa de computador sem registro de propriedade intelectual: 'ProtozoaDB: <i>dynamic visualization and exploration of protozoan genomes</i> '. 2007.	-	-
P&D em bioprospeção				
Macroalgas marinhas do litoral paraibano	2006	Patente (PI10091629), data de depósito: 25/11/2010, título: 'Uso do composto marinho caulerpina e composições farmacêuticas contendo os mesmos, no tratamento de doenças de dores, inflamatórias e como inibidores da cicloxigenase', INPI.	Produto	Brasil
Selante de fibrina derivado de veneno de serpente	2010	Como resultado esperado pretende-se implantar um laboratório piloto de produção do selante de fibrina e construir uma fábrica de adesivo de fibrina para distribuição nacional para desenvolver produto genuinamente brasileiro. No entanto, não foi constatado o alcance desse resultado esperado. O grupo de pesquisa desde 1989 desenvolve cola de fibrina derivada de veneno de serpente.	-	-

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

Com base nos resultados apresentados, verifica-se uma capacidade de P&D do setor de biofármacos, especialmente na área de biofármacos e biomarcadores baseados na genômica, cujo avanço científico e tecnológico no país pode alcançar as fases de inovação e comercialização. Recomenda-se que o governo direcione um maior investimento nas próximas iniciativas de financiamento à P&D em biofármacos, contemplando as quatro linhas de pesquisa prioritárias apresentadas, tendo como o alvo os anticorpos monoclonais, a prevenção e tratamento do câncer e de doenças negligenciadas.

O formato do edital de ‘Pesquisa clínica – produtos estratégicos para o SUS’, lançado em 2010, como apresentado no capítulo 2, pode ser interessante, pois focalizará o investimento em poucos projetos, que receberão maior aporte de recursos públicos, contando também com o cofinanciamento de empresas. Vale ressaltar que o avanço científico e tecnológico do setor de biofármacos apresenta uma estreita relação com o desenvolvimento de vacinas. O capítulo seguinte aborda as contribuições da PNCTIS, a partir das iniciativas avaliadas, para a P&D de vacinas no país.

Capítulo 5 – Prioridades e Intervenções da Gestão de CT&I em saúde na P&D de Vacinas

A vacinologia é o ramo da biologia que se dedica ao desenvolvimento de vacinas que protejam o hospedeiro contra um microrganismo em particular, ao promover uma resposta imunológica, como também ao induzir a formação de células de memória. As vacinas são biotecnologias estratégicas, amplamente utilizadas nos sistemas de saúde para prevenção e controle de um conjunto de doenças como no caso da varíola, poliomielite, tifo, tétano, hepatites A e B (HAV e HBV), papiloma vírus humano (HPV), entre outras (MENDONÇA, 2013).

Entretanto, inúmeras enfermidades, como o HIV/Aids, malária, doença de Chagas, dengue, hepatite C (HCV) e as leishmanioses, que acometem uma parcela da população mundial, ainda não possuem uma vacina segura e eficaz. Isso ocorre devido à complexidade do agente etiológico, ou pela rapidez que o mesmo sofre mutação, ou por fatores associados ao sistema imune do hospedeiro, entre outras razões. Essas questões colocam-se como lacunas de P&D no campo da vacinologia, demandando intervenções da gestão de CT&IS, explica esse autor.

As vacinas podem ser classificadas em três grandes grupos, ou gerações, em razão das estratégias ou dos conceitos utilizados na preparação do princípio ativo – os antígenos vacinais. O advento da Biotecnologia moderna, em particular a disseminação das técnicas de manipulação genética, tem alterado de diferentes maneiras a P&D de vacinas de primeira, segunda ou terceira geração. As vacinas de primeira geração empregam na sua composição o agente patogênico na sua constituição completa, mas submetido a tratamentos que levam à inativação ou à atenuação dos microrganismos. Nessa categoria, também se destaca a estratégia em que os microrganismos não patogênicos, derivados de outros hospedeiros, são utilizados como antígenos para vacinas destinadas ao controle de doenças causadas por patógenos assemelhados – por exemplo, a vacina da varíola, baseada em vírus *vaccínia* isolado de bovinos, e a vacina contra a tuberculose, a BCG, que também emprega uma bactéria originalmente obtida em bovinos, o *Mycobacterium bovis*⁴⁷ (DINIZ; FERREIRA, 2010).

De acordo com esses autores, a segunda geração de vacinas surge com a noção de que, para alguns patógenos, a proteção vacinal pode ser obtida após a indução de anticorpos voltados para um único alvo, como uma toxina, responsável pelos sintomas da doença, ou a açúcares de superfície que permitem ao sistema imune do hospedeiro neutralizar e eliminar bactérias, que de outra forma se propagariam rapidamente antes de serem detectadas pelo sistema

⁴⁷ BCG significa Bacilo de Calmette-Guérin (DINIZ; FERREIRA, 2010).

imunológico. Nesse grupo, destacam-se vacinas acelulares que empregam proteínas, polissacarídeos purificados e toxóides, que são toxinas purificadas e inativadas por tratamento químico. As vacinas antitetânica, antidiftérica, hepatite B (HBV) e para o controle da meningite meningocócica e da pneumonia são exemplos desse grupo.

Finalmente, as vacinas de terceira geração são as mais recentes, em geral, chamadas de vacinas de DNA ou gênicas. Partem de um conceito inovador de que as diferenciam radicalmente das outras gerações vacinais. Empregam a informação genética do patógeno responsável pela codificação de proteínas, que representem antígenos relevantes para a proteção. Por meio de estratégias de clonagem gênica e mutagênese, podem-se gerar microrganismos atenuados, vírus e bactérias, de forma precisa e com mais segurança (DINIZ; FERREIRA, 2010).

Por sua vez, há esforços direcionados para o desenvolvimento de vacina gênica para doenças negligenciadas, como a tuberculose, por exemplo, a fim de aprimorar a eficiência vacinal dessa enfermidade, pois a atual vacina utilizada, a BCG, apresenta uma eficácia que varia de 0 a 70% entre os grupos populacionais dos diferentes países submetidos aos testes clínicos (RODRIGUES JÚNIOR et al., 2004; SILVA, 1997). Outro foco da P&D de vacinas gênicas tem sido a terapia do câncer. Destacam-se nas plataformas de registro internacional de ensaios clínicos dois diferentes ensaios de fase III para testar a vacina gênica para câncer de próstata e câncer pancreático. Além disso, já há registros de outros testes clínicos de fase I e II destinados ao uso dessa biotecnologia na terapêutica no câncer de cérebro, pele, fígado, cólon, mama e rins, entre outros (ABDI; CGEE, 2009a).

Especificamente com relação ao mercado de vacinas, o setor atravessa um novo e dinâmico período em nível internacional. Impulsionado pelo desenvolvimento de produtos de alta intensidade tecnológica, o segmento de vacinas ganha força, tornando-se um dos mais promissores para a indústria farmacêutica e biotecnológica mundial. Do ponto de vista da estrutura de mercado, o setor de vacinas pode ser considerado um oligopólio, em que se destaca o papel das multinacionais dos países desenvolvidos. Estima-se que esse mercado aumente 12% ao ano (MILSTIEN; CANDRIES, 2002).

A OMS prevê que a demanda de vacinas mantenha uma taxa de crescimento anual em 10%, principalmente, devido ao interesse dos países desenvolvidos por vacinas de terceira geração, que apresentam maior custo. As novas vacinas têm alto valor agregado e podem ser

incluídas na categoria de medicamentos *blockbusters*, com vendas anuais superiores a US\$ 1 bilhão⁴⁸ (LANDIM et al., 2012).

Milstien (2005) classifica a indústria de produção de vacinas em cinco diferentes segmentos: multinacionais americanas (como a *Pfizer*, *Merck&Co* e *Wyeth*), multinacionais europeias (por exemplo, a *GSK*, *Novartis*, *Aventis-Pasteur*, e *Chiron*), empresas locais dos países membros da OCDE, como a *Statens Serum Institute*; fornecedores emergentes, como o caso da *Serum Institute of India*, *Biofarma*, *Green Cross*, *Bio-Manguinhos/Fiocruz* e *Instituto Butantan*; companhias locais de países em desenvolvimento, como os fabricantes do governo da China; e empresas de Biotecnologia como por exemplo a *Acambis* e a *VaxGen*.

Estima-se que a concentração do segmento mantenha-se nos próximos anos, em função das barreiras a novos entrantes, impostas pelos elevados investimentos necessários nas fases de desenvolvimento, de produção e de registro de vacinas para a comercialização. As cinco principais empresas que detêm cerca de 88% do mercado de vacinas são do segmento farmacêutico e oriundas dos países industrializados – *GSK*, *Merck&Co.*, *Pfizer*, *Sanofi-Aventis* e *Novartis*. Esses países apresentam a maior capacidade produtiva e receita, no entanto respondem somente por 12% do volume total de vacinas produzidas para o mercado internacional. Cabe o restante da produção global aos países em desenvolvimento, especialmente Brasil, China e Índia (LANDIM et al., 2012).

Há um crescente reconhecimento da comunidade internacional sobre a importância dos produtores do Brasil na PD&I e produção de vacinas, principalmente, as relacionadas às enfermidades prioritárias para a população dos países em desenvolvimento, a fim de superar o histórico desinteresse das companhias multinacionais à agenda sanitária desses países (LANDIM et al., 2012; MIRANDA, ZAMAN, 2010; ALMEIDA-ANDRADE, 2007).

No Brasil, as empresas públicas destacam-se no segmento de vacina. Priorizam o desenvolvimento, a produção e o fornecimento de um conjunto de vacinas que compõem o portfólio do Programa Nacional de Imunização (PNI) do SUS⁴⁹. Observa-se também uma atuação crescente dos produtores públicos no mercado internacional, apesar de a inserção do país ainda se limitar ao suprimento de vacinas específicas, particularmente por meio dos

⁴⁸ Medicamentos *blockbusters* são considerados como os de grande sucesso de vendas, representando uma receita anual de, no mínimo, US\$ 1bilhão (ROSENBERG; FONSECA; D' AVILA, 2010).

⁴⁹ Entre os produtores públicos de vacina no Brasil, destacam-se: *Bio-Manguinhos/Fiocruz* (Rio de Janeiro); *Instituto Butantan* (São Paulo); *Fundação Ezequiel Dias* (Minas Gerais); *Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar)*; e *Instituto Vital Brazil (IVB)*, Rio de Janeiro). A *Fundação Atauilpho de Paiva* (Rio de Janeiro) é uma instituição privada sem fins lucrativos que também produz para o PNI (MOREIRA, 2002).

mecanismos de compra centralizada mediados por organizações internacionais⁵⁰ (LANDIM et al., 2012; BUSS; TEMPORÃO; CARVALHEIRO, 2005).

O custo dos componentes para o desenvolvimento de vacinas inclui principalmente as atividades de P&D, produção, regulação sanitária e proteção patentária. A economia em escala é a que mais influencia no preço das vacinas. Para minimizar os custos de produção, é fundamental realizar o planejamento e a tomada de decisão com base na capacidade instalada de uma empresa específica ou de um país, considerando o portfólio de vacinas, o volume a ser fabricado e o ciclo de vida do produto em questão. A depender da fase do ciclo em que se encontra a vacina a fixação de preço e a margem de lucro das empresas são influenciadas (MILSTIEN, 2005).

O ciclo de vida de uma vacina perpassa pelas etapas de pesquisa básica, ensaios pré-clínicos e clínicos, produção, registro, lançamento, penetração no mercado, maturidade e substituição. A fase inicial desse ciclo é longa, repleta de incertezas, riscos e insucessos, com retorno tardio dos investimentos realizados. Entre 25 candidatos vacinais iniciais, por exemplo, cinco vacinas, em geral, atingem a fase III de testes clínicos e apenas uma alcança o mercado (MILSTIEN, 2005). Os processos de desenvolvimento e produção de vacinas podem variar consideravelmente, assim como os requisitos regulatórios que os fabricantes necessitam atender para que sejam produzidas e comercializadas em cada país. O tempo médio para o desenvolvimento de uma vacina inovadora é de 10 a 15 anos e o custo total pode atingir US\$ 1 bilhão (LANDIM et al., 2012).

Desde a década de 1980, observa-se uma mudança no mercado de vacinas. Entre outros fatores, isso ocorre devido ao retorno do interesse das grandes companhias farmacêuticas e ao fortalecimento das empresas biotecnológicas com os avanços dessa área do conhecimento. A retomada do crescimento da indústria de vacinas também pode ser decorrente da queda da rentabilidade do mercado de medicamentos, principalmente em função do processo de expiração de patentes de alguns produtos; do aumento da concorrência com a entrada dos medicamentos genéricos; da redução da produtividade no setor farmoquímico; e da concentração dos investimentos de P&D para determinadas classes terapêuticas, entre outros fatores (LANDIM et al., 2012).

Os produtores de vacinas dos países em desenvolvimento estão, gradativamente, conquistando mais espaço nos seus mercados nacionais, assim como no internacional.

⁵⁰ Buss, Temporão e Carvalheiro (2005) destacam que entre esses mecanismos de compra centralizada, destaca-se a participação do Brasil no fundo rotatório da Organização Pan-Americana da Saúde /Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS).

Comparativamente aos países industrializados, investem menos em P&D e na produção, o que repercute na manufatura de produtos mais antigos, como as vacinas tradicionais de primeira geração, podendo alcançar inovações incrementais, que resultem em vacinas conjugadas⁵¹ (MILSTIEN, 2005; MILSTIEN et al., 2002).

Do ponto de vista da demanda, o mercado de vacinas pode ser dividido em dois grandes segmentos. Estima-se que o setor privado represente mais de 90% do mercado global de vacinas, cuja demanda é pulverizada e privilegia à comercialização de produtos mais novos a preços elevados (LANDIM et al., 2012). Do lado da oferta, a conformação de mecanismos de financiamento e de incentivo por organismos internacionais como, o Banco Mundial, a OPAS/OMS e a Unicef, têm contribuído para que as multinacionais acelerem o fornecimento de vacinas aos sistemas de saúde dos países em desenvolvimento. Esses mecanismos de financiamento trazem aos grandes produtores a garantia de que as vacinas que estão na cadeia de desenvolvimento tecnológico (*pipeline*), ao alcançarem a fase de registro, tenham um mercado garantido por algum tempo, diminuindo a pressão do risco inerente ao ciclo de vida da vacina em questão (CGEE, 2006a).

Mundialmente, o mercado público, representado pelas compras governamentais e de organizações internacionais – como o Fundo Rotatório da OPAS/OMS e Unicef – apresenta características específicas, como o elevado poder de barganha desses demandantes institucionais. O Brasil e a Índia apresentam destaque nesse nicho de mercado, considerado como uma oportunidade de fortalecimento de sua competitividade mundial, especialmente as relacionadas às doenças negligenciadas (MILSTIEN, 2005).

A exportação de vacinas insere as empresas do Brasil, por exemplo, no mercado global de Biotecnologia. Isso requer um contínuo investimento em PD&I de vacinas, melhorias da produtividade, ganhos de escala e maior eficiência na gestão para atender os mandatos internacionais, como os relacionados aos aspectos sanitários de segurança, qualidade e eficácia, como o sistema de pré-qualificação da OMS, assim como os acordos da OMC relacionados ao direito de exploração e comercialização da propriedade industrial (OMS, 2006; MILSTIEN, 2005; MILSTIEN et al., 2002).

Nesse contexto, a comunidade internacional reforça a relevância dos governos dos países em desenvolvimento de realizar a gestão da inovação de vacinas para a prevenção de doenças negligenciadas. Esse processo abrange o poder de indução à P&D e de compra do

⁵¹ Vacinas conjugadas são produzidas, em sua grande maioria, a partir da ligação química de um antígeno a uma proteína proveniente do próprio microrganismo. Considerada, em geral, como de segunda geração (LANDIM et al., 2012).

Estado, assim como, a capacidade produtiva do mercado de um país em atender às necessidades da população mundial, por meio da cooperação internacional. Os principais fabricantes do Brasil do setor de vacinas – Bio-Manguinhos/Fiocruz e o Instituto Butantan, cuja atuação é reconhecida internacionalmente, têm priorizado em suas respectivas agendas institucionais a execução de P&D, especialmente a partir de recursos públicos (CGEE, 2006a; MILSTIEN, GAULTE, KADDAR, 2007).

A historicidade do setor de vacinas no Brasil sinaliza o comprometimento do Estado em garantir que não haja a interrupção na produção de vacinas e soros, considerados como insumos estratégicos prioritários para o sistema nacional de saúde (CGEE, 2006a). Na década de 1960, o Brasil acompanhava os demais países do mundo e organizava o Programa de Erradicação da Varíola (PEV), o qual foi implantado no início de 1970. Em 1980, foi alcançada a erradicação global da varíola, uma conquista marcante no âmbito da agenda sanitária internacional. Esse movimento propiciou a mobilização do Ministério da Saúde e de laboratórios públicos no setor de vacinas, propiciando a criação do Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 1973⁵² (HOMMA, 2003).

No início da década de 1980, a autoridade sanitária nacional precisou lidar com uma interrupção abrupta do fornecimento da vacina contra difteria, tétano e coqueluche (DTP), de soros antitóxicos e antiofídicos produzidos por uma grande multinacional, que detinha 80% do mercado mundial. Quando o Ministério da Saúde exigiu a melhoria do controle de qualidade do processo produtivo, essa empresa suspendeu as atividades de produção de biológicos no país, colocando em risco o abastecimento dessas biotecnologias no país (HOMMA, 2001).

Essa crise, explica o autor, impulsionou o Ministério da Saúde a criar em 1985, o Programa de Auto-Suficiência Nacional de Imunobiológicos (Pasni). O objetivo era dotar o país de um parque nacional capaz de suprir a demanda de vacinas e soros prioritários. Frente a esse desafio, foram mobilizados, aproximadamente, US\$ 80 milhões até 2001 para os laboratórios públicos. O forte investimento que o Pasni realizou em infraestrutura para a P&D e produção contribuiu para a diminuição da dependência externa do país no setor de vacinas e soros. Esse movimento iniciou a consolidação dessa área como estratégica e fundamental para a agenda nacional sanitária. Por outro lado, o setor privado poderia ter também sido envolvido, a partir de PPPs, por exemplo (CGEE, 2006a).

⁵² A Lei nº. 6.259 de 30 de outubro de 1975 e o Decreto nº. 78.231 de 30 de dezembro de 1976 institucionalizaram o PNI, lançado em 1973. Este programa é priorizado na agenda sanitária nacional há 42 anos (HOMMA, 2003).

Especificamente sobre a P&D de vacinas, esse debate se ampliou-se desde 2003, no âmbito do Projeto Inovação em Saúde da Fiocruz. A articulação da comunidade científica à comunidade de políticas públicas de CT&IS, culminou na criação do Programa Nacional de Competitividade em Vacinas, chamado de Inovacina (CGEE, 2006a).

Em 2004, a vacina contra rubéola, sarampo e caxumba; a vacina contra gripe e o concentrado para a vacina contra *Haemophilus influenza* tipo B (Hib) respondiam por US\$ 116.160.646,00 na lista de importações do país (CGEE, 2006a). As compras públicas de vacinas têm apresentado menor impacto sobre o déficit na balança comercial, em comparação com outros biofármacos, na medida em que a produção nacional de vacinas pelos laboratórios públicos tem se ampliado. Estes atendem cerca de 80% da demanda do SUS (ABDI, 2013).

Apesar da relevante capacidade de P&D e produção de vacinas, o país tem o desafio de fortalecer o CEIS e tornar-se o detentor de um ativo tecnológico representativo que o coloque numa posição estratégica mundialmente. Concomitantemente, precisa ter também a capacidade de, em uma situação de emergência, garantir as condições necessárias para manter a produção e a distribuição do diversificado portfólio de vacinas do PNI, no âmbito do SUS (CGEE, 2006a).

Estima-se que, no período de 2008-2010, o Brasil passou a se situar como um forte ator, internacionalmente, no que se refere à P&D e produção de vacinas, inclusive para lidar com o grande desafio da agenda sanitária global que consiste no desenvolvimento de uma vacina efetiva contra o retrovírus HIV. Após 20 anos de pesquisa, a comunidade científica internacional sinaliza que está cada vez mais perto da descoberta dessa biotecnologia. Segundo a base de dados *IMS Health*, em 2008, já havia cerca de 100 ensaios clínicos, que apresentam esse objeto de estudo, sendo conduzidos (CGEE; ABDI, 2009a).

O avanço científico e tecnológico do setor de vacinas tem sido definido como prioridade nas distintas instâncias participativas do SUS, conforme avaliação realizada sobre a base normativa consultada neste estudo. Desde 2004, há um esforço dos gestores, profissionais da saúde e usuários dos serviços para incluir recomendações relacionadas às vacinas nos instrumentos de política do SUS, que orientem a definição, o planejamento e a programação das ações de CT&I em saúde, conforme quadro a seguir.

Quadro 20 – Prioridades relacionadas à PD&I e produção de vacinas vigentes no SUS de 2004 a 2012.

Instrumentos de Política do SUS	Prioridades no setor de vacinas
Relatório final da 12ª Conferência Nacional de Saúde	- Fortalecimento do CEIS no setor de vacinas.
Plano Nacional de Saúde 2004-2007	<ul style="list-style-type: none"> - Fortalecimento do parque produtor nacional de imunobiológicos com investimentos para promover inovações tecnológicas que levem à produção de novas vacinas e soros, de forma a garantir a sustentabilidade e o contínuo aprimoramento do PNI. - Estabelecimento de parcerias entre os laboratórios públicos produtores de vacinas, com a definição de nichos de especialização entre eles. - Implementação da suficiência nacional em imunobiológicos.
Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde	<ul style="list-style-type: none"> - Desenvolvimento de ensaios clínicos de vacinas fases I, II, III e IV. - Desenvolvimento de modelos experimentais animais para ensaios pré-clínicos de vacinas. - P&D de novas vacinas, utilizando as atuais e a transferência tecnológica como plataformas. - P&D de vacinas veterinárias. - P&D de adjuvantes. - P&D de vacinas para menores de cinco anos que previnam várias doenças em uma única aplicação - Vacinas prioritárias: <ul style="list-style-type: none"> a) <u>Interesse estratégico</u>: febre amarela; <i>influenza</i> (nova tecnologia de produção); meningite B/C conjugada; varíola b) <u>Interesse epidemiológico</u>: dengue; esquistossomose; hepatite A (HAC) e HCV ; HIV; HPV; inativada contra poliomielite (IPV); leishmaniose; leptospirose; malária, meningite A conjugada; meningite B/C conjugada; meningite C; pneumococos conjugada heptavalente; rotavírus; tuberculose; toxoplasmose. c) <u>Interesse em superar as reações adversas</u>: difteria-tétano-coqueluche acelular (DTPa); febre amarela; IPV; raiva (diminuição do número de doses); tríplice viral (sarampo-caxumba-rubéola).

Relatório final da 13ª Conferência Nacional de Saúde	<ul style="list-style-type: none"> - Indução do desenvolvimento científico e tecnológico, da produção e do acesso de vacinas e soros, atendendo aos interesses nacionais e às necessidades e prioridades do SUS. - Inclusão no calendário básico do PNI das seguintes vacinas: pneumocócica conjugada; tetravalente (DTP + Hib); e contra varicela (catapora); hepatite A e B; HPV para mulheres de 12 a 49 anos; e <i>influenza</i> (gripe) de acordo com perfil epidemiológico.
Portaria GM/MS Nº. 978 de 2008	<ul style="list-style-type: none"> - Indução da P&D e produção de vacinas (não especifica as doenças-alvo).
Plano Nacional de Saúde 2008 -2011	<ul style="list-style-type: none"> - Atendimento de 60% da demanda por vacinas do PNI pelos produtores públicos até 2011. - Desenvolvimento, produção e incorporação de outras vacinas no calendário infantil, ainda não ofertadas gratuitamente à população, como as vacinas contra infecções pneumocócicas e meningites bacterianas.
Portaria GM/MS Nº. 1.284 de 2010	<ul style="list-style-type: none"> - Indução da P&D e produção de vacinas (não há a especificação das doenças-alvo).
Agenda de Pesquisas Estratégicas para o Sistema de Saúde	<ul style="list-style-type: none"> - Identificação de antígenos vacinais. - Desenvolvimento de adjuvantes, imunomoduladores, conservantes e formulações de liberação.
Relatório final da 14ª Conferência Nacional de Saúde	<ul style="list-style-type: none"> - Ampliação dos esquemas de vacinação do PNI, incluindo novas vacinas como anti-HPV, hepatite A, <i>influenza</i> sazonal.
Plano Nacional de Saúde 2012- 2015	<ul style="list-style-type: none"> - Fomento à P&D da vacina heptavalente no Brasil (difteria, tétano, pertussis, hepatite B, <i>Haemophilus influenzae</i> b, poliomielite inativada e meningocócica C – conjugada), em parceria com Bio-Manguinhos/Fiocruz, o Instituto Butantan e a Fundação Ezequiel Dias. - Indução de dois testes clínicos de vacina contra a dengue.

Fontes: Brasil (2004a, 2004b, 2008a, 2008b, 2008c, 2009a, 2010b, 2011a, 2011b, 2012a). Elaboração própria.

Outro esforço governamental na definição de prioridades para o setor de vacinas consistiu na realização de uma análise prospectiva que selecionou as vacinas de interesse nacional que demandam o investimento governamental nas atividades de PD&I e na produção. As vacinas selecionadas como prioritárias nessa agenda foram classificadas em diferentes marcos temporais, na perspectiva de alcançar o estágio de produção no país. Esse esforço foi conduzido pelo Fórum de Competitividade de Biotecnologia no Grupo de Saúde Humana, que contou com uma forte atuação da Fiocruz (CGEE, 2006a). Ao longo de 2008, a ABDI e o CGEE (2009a) promoveram também a mobilização da comunidade científica relacionada ao setor de Biotecnologia em saúde para a realização de um estudo prospectivo para essa área. Esse exercício também promoveu uma reflexão sobre o setor de vacinas no país para o período de 2008 a 2025.

Desse modo, verifica-se que o MCTI e o Mdic, por meio de suas instâncias vinculadas, têm impulsionado também o debate técnico-científico e político sobre o setor de vacinas. O conjunto de prioridades definidas são consideradas nesta tese de doutoramento como a agenda nacional de desenvolvimento tecnológico para o setor de vacinas. É fundamental conhecer essas prioridades também selecionadas por outros atores governamentais, a fim de se estabelecer um diálogo com a agenda do setor saúde. Esse monitoramento e avaliação podem facilitar a coordenação na implementação de políticas públicas relacionadas a essa área, como o caso da PNCTIS, de modo a alavancar setores estratégicos para o país, como o de vacinas. O quadro a seguir apresenta as prioridades da agenda nacional de desenvolvimento tecnológico no que se refere às vacinas, selecionadas com base nos exercícios prospectivos mencionados.

Quadro 21 – Prioridades da agenda nacional de desenvolvimento tecnológico para o setor de vacinas.

PD&I e produção de vacinas	2006 a 2009	2006 a 2011	2006 a 2016	2008 a 2025	2006 a prazo indefinido
Objetivo	Investir em vacinas para as quais já há o domínio da tecnologia no país, sendo elas:	Financiar a P&D de vacinas, cujos projetos se encontram-se na fase inicial de desenvolvimento com apoio financeiro ainda incipiente	Investir em vacinas que se encontram em estágio de pré-desenvolvimento, por já existir no Brasil grupos de pesquisa consolidados, dedicados a atividades de PD&I nessas áreas.	Financiar vacinas proteicas e de DNA.	Aperfeiçoar vacinas já disponíveis no mercado por existir base tecnológica e de grupos de pesquisa no país. Desenvolver vacinas para as doenças que ainda não têm uma vacina específica.
Lista de vacinas	Vacina pentavalente (DTP/ HB+Hib); contra meningite meningocócica (sorogrupo B e sorogrupo C), raiva; hepatite A, leishmaniose canina e vacina DNA para uso terapêutico da Tuberculose.	Vacina DTPa; MMR(tríplice viral: sarampo, caxumba e rubéola)/Varicela; e para poliomielite inativada (IPV); vacina contra a meningite meningocócica (sorogrupo B + C conjugada); a febre amarela inativada; o <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; o HPV; e antirábica para uso canino.	Vacina DTPa/ HB+Hib (pentavalente); MMR (tríplice viral: sarampo, caxumba e rubéola)/varicela; contra o rotavírus; a hepatite A (HAV); a hepatite B (HBV); a meningite A conjugada; a meningite meningocócica C conjugada + Hib + pneumococo.	Vacina contra o HIV.	Vacina contra malária; dengue; HIV; leptospirose; hepatite C; esquistossomose; varíola; e tuberculose.

Fontes: CGEE (2006a); ABDI, CGEE (2009). Elaboração própria.

Ao comparar as listas de vacinas de interesse nacional para a PD&I e produção, apresentadas acima, verificou-se que a agenda sanitária nacional abrange um maior espectro de produtos no seu portfólio. Por outro lado, a maioria das vacinas definidas como prioritárias na agenda de desenvolvimento tecnológico aparece também nas recomendações dos instrumentos de políticas do SUS, exceto a vacina que em um mesmo produto previne sarampo, caxumba, rubéola e varicela, denominada de MMR/varicela, como também as vacinas anti *Streptococcus pneumoniae* e a contra meningite meningocócica C conjugada + Hib + pneumococo, segundo os registros no Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e da base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).

Essa contextualização contribuiu para a avaliação qualitativa da amostra deste estudo, que buscou abordar o direcionamento do investimento realizado pela PNCTIS, por meio das ações do Decit e parceiros. Os resultados apresentados a seguir provêm do exercício de se estabelecer um diálogo entre as prioridades definidas no âmbito das instâncias participativas do SUS e nos exercícios prospectivos, promovidos pelo CGEE (2006a), assim como, e pela parceria entre ABDI e CGEE (2009).

Sob a luz das prioridades definidas na agenda de desenvolvimento tecnológico apresentada anteriormente, as contratações diretas e os editais temáticos nacionais avaliados investiram R\$ 33.680.278,20 para a execução de 13 atividades P&D de vacinas para doenças transmissíveis identificadas como de interesse do país, sendo as seguintes: vacinas veterinárias (antirrábica e antileishmaniose visceral canina); vacina contra a leishmaniose visceral humana; a esquistossomose; a malária; a dengue; a leptospirose; a tuberculose; o HIV; o rotavírus; a *influenza*; a hepatite A; contra meningite meningocócica (sorogrupo B; sorogrupo C; sorogrupos B + C conjugada); e a pentavalente DTP/HB+Hib. Por outro lado, as iniciativas de indução à P&D avaliadas aprovaram também 4 projetos de P&D de vacinas para doenças-alvo que não constam como prioridades nessa agenda. Consiste em 3 projetos para a vacina de câncer e um para prevenção da papilomatose bovina (BPV), que mobilizaram R\$ 387.652,04 e 1.976.101,44, respectivamente (BRASIL, 2013a, 2014a).

Ao considerar as prioridades atendidas sob a perspectiva da agenda nacional sanitária, verificou-se que todos os projetos apoiados pelo Decit estão em consonância aos instrumentos de política do SUS. A ANPPS, que é um marco institucional orientador da implementação da PNCTIS, apresenta como linhas de pesquisa o fomento à P&D de vacinas, contemplando ensaios pré-clínicos e clínicos; o desenvolvimento de adjuvantes e de vacinas veterinárias, sem

especificar as doenças-alvo a serem abordadas. Nesse contexto, as atividades de P&D de vacinas para a BPV e o câncer podem ser incluídas.

Dessa forma, o Decit e parceiros investiram um total de R\$ 36.044.031,68 em 17 projetos, cujo objeto principal das atividades de P&D são as vacinas. Desse montante, R\$ 22.758.627,99 são provenientes do orçamento do Decit e R\$ 13.285.403,69 dos parceiros. A Fiocruz foi a instituição mais beneficiada, liderando oito projetos de P&D, o Instituto Butantan com três, a USP com dois e o restante dos recursos contemplaram outros centros de pesquisa de referência no país, como o Tecpar, por exemplo, de acordo com Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e a base de dados interna do Decit (BRASIL, 2014a).

Com relação à avaliação do processo de financiamento desses recursos, verificou-se que seis editais temáticos nacionais, lançados de 2004 a 2012, direcionaram R\$ 20.332.931,68 a 12 projetos de desenvolvimento científico e tecnológico de vacinas. O INCT de vacinas (INCTV) e o de tuberculose (INCT – Tb) beneficiaram-se com a maior alocação de recursos para a P&D de vacinas, por meio do mecanismo de fomento nacional, no período avaliado, mobilizando R\$ 6.628.000,00 e R\$ 4.799.560,90, respectivamente (BRASIL, 2013a, 2014a). A tabela a seguir apresenta os editais temáticos nacionais que apoiaram o desenvolvimento dessa biotecnologia.

Tabela 21 – Distribuição dos editais temáticos lançados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros no período de 2004 a 2012, que aprovaram projetos de P&D de vacinas, segundo o total de investimento em Reais e o número de projetos.

Editais temáticos nacionais	Investimentos em Reais	Nº. de projetos
Neoplasia (2005)	120.000,00	1
Renorbio (2006)	3.179.021,60	3
Doenças negligenciadas (2006)	300.000,00	1
Fármacos, medicamentos, insumos, equipamentos e kits diagnósticos (2006)	4.386.897,14	1
INCT (2008)	11.427.560,90	2
Câncer (2008)	267.652,04	2
Doenças negligenciadas (2012)	651.800,00	2
Total	20.332.931,68	12

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).
Elaboração própria.

O mecanismo de contratações diretas, por sua vez, possibilitou o investimento de R\$ 15.711.100,00 em cinco atividades de P&D de vacinas, no período de 2004 a 2012. Vale ressaltar que entre estas, três projetos aprovados, que eram de responsabilidade do Instituto Butantan, Bio-Manguinhos e Tecpar, estavam vinculados ao Programa Inovacina, o qual recebeu uma alocação de R\$ 14.361.100,00 em 2004 para desenvolver por meio desse instrumento de indução da PNCTIS (BRASIL, 2013a, 2014a).

A avaliação do direcionamento dos recursos financeiros à P&D de vacinas para as doenças negligenciadas permitiu constatar que R\$ 18.069.181,20 beneficiaram 8 projetos, cujo objeto principal abordou cinco enfermidades desse grupo priorizadas na Portaria GM/MS nº. 1.284/2010, a saber: dengue, esquistossomose, leishmaniose, malária e tuberculose. Uma importante constatação é que não foram encontrados, nas bases de dados consultadas neste estudo, investimentos para a P&D de vacinas contra a doença de Chagas nem para a hanseníase. Entretanto essas duas doenças apresentam-se em 2ª e 4ª posição entre as doenças negligenciadas que mais acometem a população brasileira. Respondem juntas por 42% da carga de doenças entre esse grupo de enfermidades, conforme os resultados do estudo da Fiocruz (2013), abordados no capítulo 2.

A atividade de P&D de vacina contra a tuberculose, de responsabilidade do INCT– Tb foi a que recebeu a maior quantia de recursos por projetos, mobilizando R\$ 4.799.560,90 (BRASIL, 2013a, 2014a). Esse dado sinaliza a convergência do fomento científico e tecnológico para intervir sobre a principal responsável pela carga de doenças do Brasil, entre o grupo de enfermidades consideradas como negligenciadas, de acordo com o estudo da Fiocruz (2013), conforme apresentado no capítulo 2.

Entretanto, como relação ao quantitativo de projetos aprovados para uma determinada doença negligenciada, a leishmaniose liderou, com três projetos específicos para vacina contra essa enfermidade. Além disso, o INCTV recebeu R\$ 6.628.000,00 para realizar atividades de P&D de vacinas direcionadas para quatro doenças negligenciadas – dengue, leishmaniose, leptospirose e malária – ainda de acordo com as bases de dados utilizadas neste estudo (BRASIL, 2013a, 2014a). A tabela a seguir apresenta a distribuição dos investimentos e o número de atividades de P&D apoiadas para cada doença negligenciada.

Tabela 22 – Distribuição das atividades de P&D de vacinas específicas para as doenças negligenciadas, segundo investimentos em Reais e número de projetos, resultantes da indução do Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais, lançados no período de 2004 a 2012.

P&D de vacinas para doenças negligenciadas	Investimentos em Reais	Nº. de projetos
Esquistossomose	4.386.897,14	1
Malária	628.600,00	2
Leishmaniose	1.526.120,16	3
Tuberculose	4.799.560,90	1
Mais de duas doenças negligenciadas	6.628.000,00	1
Total	17.969.178,20	8

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).
Elaboração própria.

Além desses projetos, R\$10.631.100,00 foram alocados para uma atividade de P&D direcionada para oito vacinas, entre elas, uma era a antileishmaniose canina. Esse projeto era responsabilidade da Fiocruz e fazia parte do Programa Inovacina. Desse modo, essa visão panorâmica permitiu identificar que a vacina antileishmaniose foi objeto de estudo de cinco projetos aprovados, sendo três dedicados ao desenvolvimento de vacina veterinária antileishmaniose canina. Constatou-se também que a vacina antimalárica foi alvo de três atividades de P&D apoiadas pelos mecanismos da PNCTIS avaliados (BRASIL, 2013a, 2014a).

É importante mencionar que o mercado já apresenta três vacinas anti-leishmaniose visceral canina. A CaniLeish® está comercialmente disponível na Europa, ao passo que a Leishmune® e Leish-Tec® já foram aprovadas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa) e estão disponíveis no mercado brasileiro. Essas vacinas são de 2ª geração, constituídas por antígenos recombinantes. Incluem bactérias ou vírus recombinantes, além da utilização da leishmania geneticamente modificada (MENDONÇA, 2013).

A Leishmune® é comercializada, pela Fort Dodge® Saúde Animal, desde 2004. No entanto, o Ministério da Saúde não autoriza a sua utilização como medida de controle da leishmaniose visceral (LV) no Brasil, por considerar que os estudos até agora realizados referem-se à eficácia vacinal em cães. Ainda não foram constatados os resultados de pesquisas que avaliem o impacto dessa vacina na incidência da LV humana e canina, assim como estudos de avaliação econômica, como custo-efetividade e custo-benefício, a fim de subsidiar a tomada de decisão sobre a incorporação dessa vacina no SUS para a intervenção em cães (GONTIJO; MELO, 2004; MENDONÇA, 2013).

Vale ressaltar que o Decit e parceiros destinaram R\$ 323.200,00, por meio do edital de ‘Doenças negligenciadas – 2012’, para uma atividade de P&D de vacina humana contra a LV baseada na enzima nucleosídeo hidrolase (NH36). A unidade da Fiocruz localizada em Rondônia foi a instituição responsável por esse projeto. O pesquisador principal desse projeto esteve envolvido também no desenvolvimento da Leishmune®, segundo o Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e a Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014).

Os dados apresentados sugerem a importância de prosseguir no financiamento da P&D de vacinas contra doenças negligenciadas, entretanto é fundamental ampliar a indução para as vacinas contra tuberculose, dengue e doença de Chagas. Essas três enfermidades respondem por 84,5% da carga de doenças do Brasil no que se refere às doenças negligenciadas, de acordo com o estudo desenvolvido pela Fiocruz (2013).

Dos 17 projetos de P&D financiados, 47% (8) indicaram na Plataforma *Lattes* (2014) a continuidade no financiamento, cujos recursos têm sido viabilizados, principalmente, via CNPq, Capes e FAP. Tratam-se de atividades de P&D de vacinas relacionadas à esquistossomose, leishmaniose, dengue, leptospirose, malária, tuberculose e câncer. A avaliação das parcerias estabelecidas sinalizou a participação de três redes de pesquisa, entre essas a Rede de Tuberculose (BRASIL, 2013a; CNPq, 2014). Essa foi mencionada no estudo prospectivo promovido pelo Fórum de Competitividade de Biotecnologia, como um ator central para o desenvolvimento de vacina de Tb (CGEE, 2006a).

Com relação à participação de empresas, identificaram-se PPPs, envolvendo as unidades da Fiocruz, para o desenvolvimento de vacinas antiesquistossomose e antileishmaniose visceral canina (BRASIL, 2013a; CNPq, 2014). O quadro a seguir apresenta os resultados qualitativos referentes às principais parcerias estabelecidas nos projetos avaliados sobre essa biotecnologia.

Quadro 22 – Resultados qualitativos das atividades de P&D de vacinas que prosseguiram ou formaram parcerias, desde o ano de aprovação nas contratações diretas e nos editais temáticos nacionais, lançados de 2004 a 2012, pelo Decit/Sctie/MS e parceiros.

Objeto principal da P&D	Ano	Parcerias e continuidade de financiamento
Vacina antiesquistossomose a partir do rSm14	2006	PPP entre Fiocruz e empresa de Consultoria, Desenvolvimento e Comercialização de Produtos Biotecnológicos S.A. Em 2012, iniciou o ensaio clínico de fase 1B para avaliar a segurança do preparo vacinal Sm14 contra a esquistossomose, no entanto, não especifica a fonte de financiamento. Coordenador já realizou dois depósitos de pedidos de patentes relacionadas à vacina antiesquistossomose, com registros nos EUA e Reino Unido: 1) ‘ <i>Vaccine against helminth infection comprising Sm14 fatty acid binding protein of Schistosoma mansoni</i> ’ (n.º. 5.730.984), USPTO, em 1998; e 2) ‘ <i>Schistosoma mansoni Sm14 antigen for use in vaccination</i> ’ (UK 9.425.479.4), Reino Unido, em 1998.
Vacina de DNA antileishmaniose visceral canina	2006	Essa atividade de P&D ocorre a partir da cooperação entre a Fiocruz e a RedeAgR. Prossegue com o apoio financeiro via CNPq, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/Fiocruz (BA), FAP-BA e CAPES. Coordenador participa do INCT-Doenças tropicais, tem experiência de cooperação com Instituto de Biologia Molecular do Paraná e com a <i>Virginia Commonwealth Institute</i> nesse campo.
Vacinas de combinação, baseadas em produtos da saliva do flebótomo <i>Lutzomyia longipalpis</i> , em combinação com antígenos parasitários da leishmania, com capacidade protetora contra a infecção por <i>Leishmania chagasi</i> em cães	2006	Essa atividade de P&D prossegue com apoio financeiro via CNPq, Capes e Fapesb. Desde 2002 grupo já tem o direito de propriedade sobre o método de uso dessa tecnologia, no exterior, via PCT/US03/34453, data de depósito: 29/10/2002, e, no Brasil, com depósito em 2004 no INPI, título: ‘ <i>Lutzomyia longipalpis polypeptides and methods of use</i> ’.
Vacina terapêutica desenvolvida, com o antígeno tumoral NY-ESO-1, utilizando como adjuvante o MPLA de <i>Bordetella Pertussis</i> , em pacientes com neoplasias malignas (pulmão, ovário e melanoma) que expressem esse antígeno	2008	Parceria entre USP, <i>Ludwig Institute of Cancer Research</i> (EUA), Instituto Butantan, Hospital das Clínicas da FMUSP e Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) nessa atividade de P&D que prossegue com apoio via CNPq. Coordenador participa do INCT de Investigação em Imunologia e experiência de parceria com o Laboratório Teuto do Brasil.
Vacinas atenuadas vivas de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , com mutações ou deleções em genes envolvidos com a biossíntese de aminoácidos, purinas e pirimidinas, as chamadas linhagens auxotróficas	2008	Segue com essa atividade de P&D, no entanto não constam as fontes de financiamento no currículo do coordenador na Plataforma <i>Lattes</i> . Esse projeto resulta do esforço do INCT-Tb, que mobiliza cooperação de 15 centros de pesquisa do país; da Rede Tb e de cinco universidades internacionais (<i>Universidad Nacional de Rosario</i> , Argentina; <i>University of California</i> , EUA; <i>Colorado State University</i> , EUA; <i>University of Bits Pilani</i> , Dubai).
Vacinas contra dengue, leishmaniose, leptospirose e malária (<i>Plasmodium vivax</i>)	2008	Segue com essa atividade de P&D apoio via Fapemig. Indicação no resumo do projeto de interesse em estabelecer parcerias com empresas públicas e privadas, envolvidas no ramo de vacinas. O INCTV tem como sede o Centro de Pesquisas René Rachou (CPqRR/Fiocruz) que promove a cooperação de dez centros de pesquisa nacional (UFMG,UFU, Unifesp, USP, Unicamp, UFRJ, UFSC, CPqGM/Fiocruz, Instituto Leônidas e Maria Deane/Fiocruz, IOC/Fiocruz) e seis institutos dos EUA e uma rede de Singapura (<i>University of Massachusetts Medical School; Ludwig Institute of Cancer Research; National Institute of Allergy and Infectious Diseases; New York University School of Medicine; University of Maryland; Yale School of Medicine</i>

		<i>and Public Health; Singapore Immunology Network, Singapore Immunology Network</i>), promovendo a articulação intrainstitucional entre as unidades da Fiocruz, interinstitucional no país e no exterior. Identificou-se a PPP entre a sede do INCTV, o CPqRR/Fiocruz, em Minas Gerais, com a empresa Hertape-Calier para a P&D em vacina contra leishmaniose visceral canina. O INCTV já apresenta seis pedidos de patentes registrados, relacionados à vacina de leishmaniose. O coordenador desse projeto aprovado participa do INCTV e da Rede Mineira de Biomoléculas: estrutura e função de antígenos de parasitos e toxinas de animais. Tem experiência de cooperação com o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i> e <i>National Institute of Health</i> em projetos de P&D em vacinas.
Vacina humana contra a Leishmaniose visceral, baseada na NH36	2012	Coordenador tem experiência de cooperação com a Fort Dodge® Saúde Animal. O coordenador esteve envolvido no desenvolvimento da vacina contra leishmaniose visceral canina, denominada Leishmune®, composta do antígeno complexo glicoproteico chamado FML (ligante de Fucose Mannose) e saponina, que já se encontra registrada e em fase de comercialização desde 2004. Realizou o registro dos seguintes pedidos de patentes relacionadas a essa vacina: - Número do registro: PI000411, data de depósito: 8/11/2010, título: ‘Principais domínios e epítomos imunoprotetores da nucleosídeo hidrolase de leishmania para uso em vacinação, imunoterapia e diagnóstico’. INPI. - Número do registro: 0000220600, data de depósito: 23/1/2007, título: ‘Vacina TBV bloqueadora da transmissão da leishmaniose depositada em Argentina e Venezuela’. - Número do registro: 0000220903849, data de depósito: 13/7/2009, título: ‘Vacina TBV bloqueadora da transmissão da leishmaniose depositada em Argentina e Venezuela’.
Candidatos vacinais experimentais, gerados mediante engenharia genética, contra malária humana por <i>Plasmodium vivax</i>	2012	Essa atividade de P&D prossegue com apoio do CNPq, Fapemig e Fiocruz e acontece por meio de parcerias interinstitucionais, contribuindo para a conformação da Rede de Pesquisa Internacional em Vacinas de Malária, envolvendo laboratórios de diferentes universidades brasileiras e centros de pesquisa da Colômbia e Cingapura. Coordenador tem experiência de cooperação com a GSK em P&D de vacina e kit diagnóstico para doenças negligenciadas.

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

Com relação à propriedade industrial na área de vacinas, ainda há uma lacuna na ciência sobre o impacto da proteção patentária nos custos do desenvolvimento de vacinas. As empresas, no entanto, requerem as tecnologias ou processos patenteados, mas também necessitam de habilidades e competências para saber o como fazer, a fim de produzir um produto biológico efetivo, de qualidade e seguro. Essa dependência do *know-how* não protegido, mas que pode ser adquirido nos acordos de transferência tecnológica, pode atenuar o impacto dos direitos de propriedade industrial na PD&I de vacinas (MILSTIEN; CANDRIES, 2002).

Com relação à amostra avaliada neste estudo, verificou-se que as atividades de P&D de vacinas apoiadas pela PNCTIS resultaram em 156 produções científicas relacionadas, entre artigos científicos publicados, dissertações de mestrado e teses de doutorado. Ao passo que em termos de produção tecnológica, resultaram em apenas sete pedidos de patentes e três processos tecnológicos sem registro de PI, de acordo com os registros do Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). O quadro a seguir apresenta os resultados qualitativos referentes à produção tecnológica.

Quadro 23 – Resultados qualitativos da produção tecnológica decorrente dos projetos de P&D de vacinas, aprovados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros, nas contratações diretas e nos editais nacionais temáticos lançados de 2004 a 2012.

Objeto da P&D	Ano	Produção tecnológica	Natureza da patente solicitada	País de registro
Vacinas anticâncer específicas para as oncoproteínas E6 e E7 do HPV-16	2005	Patente (PI10037497), data de depósito: 18/8/2010, título: ‘Proteína híbrida, sequência de ácidos nucleicos recombinantes, vetores/plasmídeos, formulações farmacêutica e/ou veterinárias e seus usos no controle de tumores induzidos pelo vírus do papiloma humano e/ou doenças infecciosas ou degenerativas’, INPI.	Produto	Brasil
Vacina antiesquistossomose a partir do rSm14	2006	Produtos tecnológicos sem registro de propriedade intelectual: 1- Obtenção da Cepa: r-Sm14, um antígeno protetor, composição imunogênica capaz de conferir, ao menos proteção parcial contra infecção causada por helmintos patogênicos, e, método de desenvolvimento de vacina anti-helmíntica para humanos por meio de uma alternativa veterinária. 2010. 2- Vacina recombinante para helmintos em <i>Pichia pastoris</i> e processos de produção e purificação de proteína como vacina para helmintos. 2010. 3- Obtenção de <i>Pichia pastoris</i> e processos de produção e purificação da proteína Sm14 como vacina para helmintos. 2009.	-	-
Vacina terapêutica desenvolvida, com o antígeno tumoral NY-ESO-1, utilizando como adjuvante o MPLA de <i>Bordetella Pertussis</i> , em pacientes com neoplasias malignas (pulmão, ovário e melanoma) que expressem esse antígeno	2008	Pretende-se transferir a tecnologia da USP para o Instituto Butantan, para que esse produza a vacina.	-	-
Adjuvante MPLA (monofosforil lipídeo A) de <i>Bordetella pertussis</i> para vacinas humanas. A obtenção do MPLA utiliza como substrato a vacina pertussis, que compõe a vacina tríplice bacteriana DTP (difteria, tétano e pertussis)	2008	Patente (PI1003753), data de depósito: 28/9/2010, título: ‘Composições imunogênicas sinérgicas baseadas em antígenos proteicos combinados e antígeno celular pertussis e toxinas inativadas’, INPI.	Produto	Brasil

Vacinas contra dengue, leishmaniose, leptospirose e malária (<i>Plasmodium vivax</i>)	2008	<p>1. Patente (014080000246), data do depósito: 15/1/2008, título: ‘Sequência geneticamente modificada do antígeno ASP-2 de <i>Trypanosoma cruzi</i>, proteína recombinante ASP-2 e vírus geneticamente modificados que expressam o antígeno ASP-2 recombinante’. Não indica o escritório de patente.</p> <p>2. Patente (014080000248), data do depósito: 15/1/2008, título: ‘Sequência geneticamente modificada do antígeno TS de <i>Trypanosoma cruzi</i>, proteína recombinante TS e vírus geneticamente modificados que expressam o antígeno TS recombinante’. Não indica o escritório de patente.</p> <p>3. Patente (PI0800601-6), data do depósito: 31/1/2008, título: ‘Método de vacinação dose-reforço para malária que utiliza vírus recombinantes e composição vacinal’. INPI.</p> <p>4. Patente (BR 1320130012717), data de depósito: 18/1/2013, título: ‘Proteína quimérica, composição vacinal e kit para teste imunodiagnóstico de leishmaniose visceral’, INPI.</p>	Produtos (1,2,4) Processo (3)	Brasil (3,4) Não informado (1,2)
Candidatos vacinais experimentais, gerados mediante engenharia genética, contra malária humana por <i>Plasmodium vivax</i>	2012	Patente (PCT/US13/31663), data de depósito: 06/3/2012, título: ‘ <i>Plasmodium vivax vaccine compositions</i> ’, USPTO.	Produto	PCT (países signatários da Ompi, via EUA)

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

Desse modo, verifica-se a convergência do fomento científico e tecnológico promovido pelo Decit e a lista de prioridades de P&D de vacinas expressas nas agendas sanitárias nacional e de desenvolvimento tecnológico. As prioridades do SUS para o setor de vacinas no CEIS é bem mais ampla do que as atendidas pelas iniciativas avaliadas. É fundamental, portanto, ampliar os recursos para essa biotecnologia estratégica para o país, assegurando a execução de projetos de médio e longo prazo.

Há uma mobilização da comunidade científica para o desenvolvimento de vacinas para doenças negligenciadas. Além disso, um movimento para realizar atividades de P&D de vacinas para o câncer. Recomenda-se incluir na pauta de negociação das instâncias gestoras do SUS sobre o papel do Brasil no que se refere ao desenvolvimento científico e tecnológico nesse campo, pois de acordo com o estudo de prospecção sobre a área de Biotecnologia no horizonte temporal de 2008 a 2015 já sinaliza o movimento dos atores internacionais no avanço da P&D da vacina para o câncer (ABDI, CGEE, 2009a). Frente ao exposto, o capítulo seguinte aborda outra biotecnologia, a qual o governo brasileiro também apresenta uma forte atuação no desenvolvimento científico, tecnológico e produtivo – os hemoderivados.

Capítulo 6 – Indução da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde para a P&D de Hemoderivados

Os hemoderivados são biofármacos produzidos a partir de proteínas naturalmente presentes no plasma humano, chamadas de hemocomponentes, obtidas pelo fracionamento industrial do plasma humano coletado na doação de sangue. Os hemoderivados são biofármacos usados na terapêutica de um conjunto de doenças relacionadas ao sangue, principalmente, as coagulopatias. Depois de colhido, o sangue é processado nos serviços de hemoterapia e é separado em quatro hemocomponentes que são o concentrado de hemácias; o de plaquetas; o plasma e o crioprecipitado⁵³ (CGEE, 2006b).

Os concentrados de hemácias e de plaquetas produzidos são utilizados nas transfusões sanguíneas. Com relação ao plasma, apenas uma parte preparada pelos hemocentros é usada para fins transfusionais. Estima-se que apenas de 10% a 15% do plasma coletado têm uso terapêutico. O restante corresponde ao chamado plasma excedente, que é direcionado aos países que dispõem de indústria para fracionamento do plasma e conseqüente produção de hemoderivados (CGEE, 2006b).

A indústria desse setor demanda tecnologias de alto valor agregado. Uma questão essencial para a existência e o funcionamento de uma fábrica de hemoderivados é a disponibilidade de plasma para fracionamento industrial. Desse modo, o funcionamento do CEIS para esse segmento da área de Biotecnologia está diretamente relacionado à existência de um sistema de saúde que apresenta uma rede de hemoterapia organizada, a qual seja capaz de realizar uma triagem sorológica de qualidade e fornecer às empresas o volume de plasma necessário para a produção de hemoderivados (CGEE, 2006b; AMORIM FILHO, 2013).

O mercado mundial de hemoderivados já alcançou vendas de aproximadamente US\$ 10 bilhões ao ano. O plasma é a principal matéria-prima desse setor, respondendo pela maior parte dos investimentos da indústria. No mercado internacional, o litro de plasma custa entre US\$ 90 e US\$ 120. Em geral, os produtores de hemoderivados apresentam a seguinte estrutura de custos: 45% dos investimentos para aquisição do plasma, 20% para produção de

⁵³ O crioprecipitado (CRIO) é uma fonte concentrada de um conjunto de proteínas plasmáticas que são insolúveis à temperatura de 1°C a 6°C. O crioprecipitado contém glicoproteínas de alto peso molecular como de Fator VIII, Fator *Von Willebrand*, fibrinogênio, Fator XIII e fibronectina. Cada bolsa de sangue contém 15ml de crioprecipitado, sendo a principal fonte de fibrinogênio concentrado (BRASIL, 2010f).

hemoderivados, 13% em vendas e *marketing*, 7% para P&D e o restante para a gestão administrativa (CGEE, 2006b).

Destacam-se, no mercado internacional, 26 hemoderivados, os quais são apresentados no quadro a seguir. É importante mencionar que entre esses, quatro hemoderivados fazem parte da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde – a albumina, as imunoglobulinas e os concentrados dos fatores VIII e IX (AMORIM FILHO, 2013).

Quadro 24 – Tipos de hemoderivados disponíveis no mercado internacional

Classe	Tipo de Hemoderivado
Fatores de coagulação	Concentrado de fator VIII Concentrado de fator IX Complexo protrombínico (concentrado de fatores II, VII, IX e X) Concentrado de fator VIII rico em múltímeros de von Willebrand Concentrado de fibrinogênio (fator I) Concentrado de fator VII Concentrado de fator XI Concentrado de fator XIII
Fatores de coagulação para uso tópico	Selante (cola) de fibrina (concentrado de trombina + concentrado de fibrinogênio + concentrado de fator XIII)
Proteínas da anticoagulação	Concentrado de proteína C Concentrado de antitrombina
Inibidores de enzimas proteolíticas	Concentrado de alfa – 1 antitripsina Concentrado de inibidor de C1 – esterase
Albumina	Solução de albumina a 20% Solução de albumina a 4%
Imunoglobulinas poliespecíficas	Imunoglobulinas poliespecíficas intravenosas Gama-globulina intramuscular
Imunoglobulinas específicas	Imunoglobulina anti-D Imunoglobulina antitétano Imunoglobulina anti-hepatite B Imunoglobulina antirraiva Imunoglobulina anti-CMV Imunoglobulina anti-varicela Zoster Imunoglobulina anti-hepatite A Imunoglobulina antipertussis

Fonte: Amorim Filho (2013).

Vale ressaltar que esses produtos disponíveis no mercado são reflexo de um esforço da comunidade científica, do governo e das empresas no campo da PD&I e produção de hemoderivados ao longo dos últimos 75 anos. A primeira iniciativa que impulsionou esse setor ocorreu em 1940, quando o químico americano *Edwin Cohn* desenvolveu um processo de precipitação das proteínas plasmáticas pelo etanol, a fim de realizar o fracionamento do plasma. Na década de 1970, começaram a surgir as primeiras indústrias de hemoderivados, sendo a albumina o primeiro produto escolhido para a agenda de P&D e produção. Como o método de *Cohn* desenvolveu-se durante a Segunda Guerra Mundial, o produto logo se tornou estratégico para a utilização em feridos de guerra, especialmente soldados que apresentavam hemorragias e hipovolemia⁵⁴. Esse método de produção de albumina logo se difundiu entre os países (AMORIM FILHO, 2013).

Nesse período, conseguiu-se também obter um concentrado do fator VIII liofilizado, purificado a partir do plasma humano, consistindo em um segundo grande avanço na incipiente indústria de hemoderivados. Esse produto e os concentrados de fatores de coagulação dependentes de vitamina K, entre os quais se inclui o fator IX, melhoraram radicalmente o tratamento dos hemofílicos, promovendo uma rápida diminuição nas taxas de morbidade e de mortalidade desse grupo populacional (CGEE, 2006b). A produção de hemoderivados no Brasil também começou nos anos 70 com a instalação de uma pequena fábrica de albumina, pela multinacional *Hoechst*, localizada em Teresópolis no Rio de Janeiro, que viria a encerrar as suas atividades após dez anos de funcionamento (AMORIM FILHO, 2013).

Mundialmente, no início da década de 1980, surge um novo produto no setor de hemoderivados. Trata-se do complexo protrombínico, que possibilitou o tratamento dos hemofílicos do tipo B⁵⁵. Outra conquista foi a produção de imunoglobulinas intravenosas, utilizadas em um número crescente de doenças. Desse modo, nos anos 70 e 80, os concentrados de fatores de coagulação foram as inovações paradigmáticas na indústria de hemoderivados, enfatiza esse autor.

Em 1982, são identificados os primeiros casos de HIV em pacientes hemofílicos e, logo depois, em pacientes transfundidos. Evidenciou-se que a contaminação ocorrera devido à transfusão dos concentrados de fatores VIII ou IX. Esse cenário colocou em risco a continuidade da produção de hemoderivados. Essa situação mobilizou as indústrias do setor, já

⁵⁴ Hipovolemia é o quadro de perda de grande volume sanguíneo e/ou líquidos do corpo, principalmente o plasma (AMORIM FILHO, 2013).

⁵⁵ O complexo protrombínico é um concentrado que contém quatro fatores de coagulação II, VII, IX e X (AMORIM FILHO, 2013).

mais consolidadas nos EUA e na Europa, a implantar métodos para a inativação viral dos hemoderivados⁵⁶. Em 1985, o primeiro teste diagnóstico para a identificação de anticorpos anti-HIV foi lançado no mercado. Os anos 80, portanto, foram marcados, mundialmente, como um período difícil para os pacientes que dependiam dos hemoderivados para sobreviver, principalmente, os hemofílicos tipo A e B (AMORIM FILHO, 2013; KRIEGER et al., 2013; CGEE, 2006b).

Esse produto pode ser considerado como uma outra inovação radical, o qual foi desenvolvido frente à urgente demanda da comunidade internacional para lidar com o desafiador contexto epidemiológico desse período, caracterizado pelo avanço na transmissão do HIV nos distintos países. Esse caso sinaliza também a correlação entre as diferentes áreas do setor de Biotecnologia, como a de hemoderivados e a de kits diagnósticos, apontando a necessidade de fortalecimento e articulação no âmbito do CEIS.

Os desafios enfrentados ao longo da década de 1980 para a PD&I e produção de hemoderivados, impulsionou o movimento das autoridades sanitárias a formular o marco regulatório específico para as empresas desse setor, a fim de assegurar a segurança e qualidade dos produtos. As normativas passaram a exigir obrigações de qualificação de equipamentos, validação de processos para atendimento das boas práticas de fabricação (BPF). Isso demandou uma adaptação dos fabricantes, ampliando o custo de produção (AMORIM FILHO, 2013).

Nesse período, o governo brasileiro estabeleceu uma parceria com a França para fortalecer, nacionalmente, o setor de hemoderivados. Como resultado, foi inaugurada uma planta-piloto para produção de albumina humana, na sede do Hemocentro de Pernambuco (Hemope), em Recife, no início da década de 1980. Essa fábrica esteve atuante por 16 anos. Concomitantemente, houve um movimento do setor privado, o Instituto Santa Catarina que construiu uma fábrica, no Rio de Janeiro, para produção de albumina, complexo protrombínico e concentrado de fator VIII. Esse ator passou a responder por grande parte do fornecimento de fator VIII para o governo brasileiro (AMORIM FILHO, 2013).

Em 1988, a Constituição brasileira passou a proibir a comercialização de sangue e derivados no país, atribuindo ao SUS a competência por assegurar de modo universal o acesso a hemoderivados para a população. Desde então, as doações de sangue passaram a ser atos voluntários e não remunerados. Frente a esse novo marco referencial para o país, era necessário

⁵⁶ O primeiro dos métodos de inativação viral foi o tratamento pelo calor, que foi rapidamente seguido pelo tratamento pelo solvente-detergente. Desse modo, aprimorou-se a segurança dos hemoderivados à contaminação viral, complementada pela triagem sorológica mais rigorosa do plasma utilizado na produção de hemoderivados, e pela aderência às boas práticas de fabricação (CGEE, 2006b).

organizar os serviços do SUS, criando a Rede Brasileira de Hemocentros (hemorrede), e implantar no país uma empresa nacional de hemoderivados, capaz de atender a demanda nacional (SOARES, 2013).

No início dos anos 90, o mercado mundial de hemoderivados foi marcado pelo lançamento de produtos inovadores fabricados por engenharia genética, conhecidos como recombinantes. A *Bayer* e a *Baxter* foram os primeiros entrantes nesse mercado com a comercialização do fator VIII recombinante e a *Wyeth* com a produção do fator IX recombinante, que posteriormente passou a fazer parte do portfólio tecnológico da *Pfizer*⁵⁷. Gradualmente, o interesse da indústria migrou para esses recombinantes, repercutindo em uma queda dos preços dos fatores VIII e IX de origem plasmática (AMORIM FILHO, 2013).

A dinâmica inovativa desse setor passou, então, a priorizar a realização de atividades de PD&I e produção de fatores de coagulação recombinantes. Já estão disponíveis no mercado mundial os fatores VII, VIII e IX recombinantes; e a antitrombina transgênica recombinante. Em breve, também alcançarão a fase de comercialização o fator VII ativado, o fibrinogênio transgênico e o fator de *Von Willebrand*. Entretanto, há poucas perspectivas de que se produzam imunoglobulinas ou albumina recombinantes (AMORIM FILHO, 2013).

Concomitantemente a esse movimento do mercado, a OMS recomendou, em 1990, que cada país dispusesse de 20 Kg de imunoglobulinas por milhão de habitantes. A partir dos anos 2000, novos protocolos clínicos incorporaram e ampliaram o uso da imunoglobulina intravenosa, repercutindo em uma reorientação do interesse da indústria para esse hemoderivado, antes concentrado na produção dos fatores VIII e IX recombinantes (CGEEE, 2006b).

Reconfigura-se, assim, um novo cenário mundial para a fabricação dos hemoderivados no século XXI. A imunoglobulina passa a ser o produto líder, direcionando a capacidade de produção e a demanda de plasma para fracionamento industrial. Além disso, devido à concorrência com os recombinantes, os fatores VIII e IX plasmáticos tornam-se, praticamente, subprodutos, pois a maior parte do plasma processado para a fabricação de imunoglobulina não é utilizada para a produção desses hemoderivados (AMORIM FILHO, 2013).

O reflexo desse movimento foi o aumento do preço das imunoglobulinas, cuja demanda era superior à oferta mundial. Ocorreu também a redução do preço dos fatores de coagulação de origem plasmática e a conseqüente redução do interesse da indústria por esses produtos.

⁵⁷ O Kogenate® é o nome comercial do concentrado de fator VIII recombinante que a Bayer lançou no mercado, enquanto que o Recombinate® é o da empresa Baxter. A Wyeth lançou no mercado, o concentrado de fator IX recombinante com o nome de Benefix®, o qual atualmente é produzido pela Pfizer (AMORM FILHO, 2013).

Houve também um declínio do consumo de albumina nesse período. Desse modo, a indústria de fracionamento de plasma tornou-se mais dependente da imunoglobulina para ser economicamente viável, afirma esse autor.

No contexto nacional, duas pequenas fábricas foram implantadas no Brasil, no início dos anos 1990, localizadas na Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo e na Fundação Hemocentro de Brasília. A de São Paulo produzia albumina e imunoglobulina, enquanto a de Brasília fabricava apenas albumina. No que se refere ao incentivo à P&D, em 1997, o MCTI lançou o programa Pró-Hemo, em parceria com o MS e a Finep. Esse programa durou apenas três anos, mesmo assim, o governo continuou a financiar um dos projetos contemplados, o qual se dedicava ao desenvolvimento de fatores recombinantes (SOARES, 2013). As importações dos hemoderivados em 1997 já mobilizavam, aproximadamente, US\$ 100 milhões do orçamento público (GADELHA; MALDONADO, 2008).

Outra importante iniciativa nacional, ocorreu em 1998, com o relançamento do Programa Brasileiro de Qualidade e Produtividade, cujo tema central escolhido pelo MS foi intitulado como, ‘Sangue com garantia de qualidade em todo o seu processo até 2003’. Nesse marco referencial, implementou-se o Programa Nacional de Hemoderivados, que tinha o objetivo de fracionar todo o plasma excedente de uso terapêutico, até dezembro de 2001, e implantar uma fábrica nacional que estivesse em funcionamento até 2003 (SOARES, 2013).

O custo das importações de hemoderivados cresciam e alcançaram um custo anual de R\$ 500 milhões no início do ano 2000 (AMORIM FILHO, 2013). Para lidar com esse cenário, a Finep fomentou a formação de uma rede de pesquisa para o desenvolvimento da tecnologia de produção dos fatores VIII e IX recombinantes em 2000. A decisão de se investir nessa área deu-se em função do elevado gasto público com a importação desses produtos para o atendimento aos hemofílicos na hemorrede. As instituições convidadas foram o Instituto de Química da USP; o Centro de Biotecnologia da UFRGS; o Laboratório de Biologia Molecular da UnB; e o Hemocentro de Ribeirão Preto vinculado à USP, o qual atuou também como o coordenador da rede⁵⁸ (CGEE, 2006b).

Foram alocados um total de R\$ 11.500.000,00, sendo R\$ 5.900.000,00 da Finep, aproximadamente, R\$ 4.750.000,00 de contrapartida das instituições envolvidas e R\$ 850.000,00 de bolsas concedidas pelo CNPq, com um prazo final estimado para 2007. A Finep reconhecia que se tratava de um grande desafio e que os projetos de P&D da rede eram de longo

⁵⁸ A UFRGS teria a responsabilidade de cooperar na etapa de purificação e caracterização dos fatores de coagulação recombinantes a serem obtidos pelos outros grupos de pesquisa. Como essa fase não foi alcançada, a UFRGS praticamente não prestou colaboração à rede (CGEE, 2006b).

prazo, demandavam continuidade dos investimentos e apresentavam o risco tecnológico de não alcançar os resultados esperados. Entretanto, considerava necessário o país almejar alcançar a etapa de produção em escala dos fatores VIII e IX recombinantes com tecnologia nacional (CGEE, 2006b).

Em 2001, durante a gestão do Ministro da Saúde José Serra, foi aprovada a Lei no nº. 10.205, regulamentada pelo Decreto nº. 3.990, que dispõe sobre a institucionalização da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados na agenda nacional sanitária. Esses marcos legais atribuem ao SUS a responsabilidade de garantir a autossuficiência do país na provisão de hemocomponentes e hemoderivados. Para isso, era fundamental desenvolver a base produtiva no país e incorporar tecnologias de modo coordenado à hemorrede do SUS. A Anvisa assumiu nesse período um papel de liderança na formulação dessa política, no gerenciamento, na fiscalização e no controle da qualidade do sangue e hemoderivados no país (SOARES, 2013; AGRIPINO, 2013; GADELHA; MALDONADO, 2008).

Crescia, assim, a mobilização nacional na busca de se institucionalizar uma empresa de hemoderivados. O país possuía plasma de boa qualidade em volume razoável para o funcionamento de uma fábrica de hemoderivados, era necessário avançar, nacionalmente, na consolidação do processo produtivo desse segmento (CGEE, 2006b). Para isso, Soares (2002) afirma que é fundamental assegurar atenção técnica, política e financeira a longo prazo para o setor de hemoderivados, articulando-o com a hemorrede. Esse processo inclui as fases de PD&I e de produção; a sensibilização e mobilização dos doadores de sangue; o controle de qualidade da triagem sorológica e da matéria-prima; a implantação da logística para o recolhimento do plasma; o transporte e o armazenamento; as tecnologias de informação; o processo produtivo; a distribuição dos produtos na hemorrede; e o acesso à população.

Em 2004, a fábrica de Brasília foi fechada, por decisão interna do hemocentro. Nesse mesmo ano, as importações já mobilizavam US\$ 300 milhões, triplicando os custos em comparação às compras governamentais realizadas para hemoderivados em 1997. Desse modo, o MS impulsionou o debate sobre a criação de uma empresa pública para o estratégico setor de hemoderivados, visando à centralização da produção para alcançar a autossuficiência nacional (AMORIM FILHO, 2013; GADELHA; MALDONADO, 2008; CGEE, 2006b).

O resultado dessa mobilização foi a publicação do Decreto nº. 5.045, em abril de 2004, na gestão do Ministro da Saúde Humberto Costa, reforçando a responsabilidade do SUS na garantia do acesso aos hemoderivados para a população e no fomento ao ensino e à P&D na área de sangue e hemoderivados (BRASIL, 2004a).

Outro importante marco institucional para o setor foi a aprovação da Lei nº. 10.972, em dezembro de 2004, que autorizou a criação da Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás), cuja estrutura organizacional está vinculada ao MS (BRASIL, 2004d). Em outubro de 2005, o governo aprovou R\$ 6.640 milhões do Orçamento Geral da União para iniciar a implantação da Hemobrás (BRASIL, 2005c). Nesse mesmo ano, o Hemope, a última fábrica nacional de hemoderivados ainda em funcionamento no país, encerrava suas atividades (AMORIM FILHO, 2013).

A Hemobrás passa a ser o ator central do CEIS para a implementação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados. Desde a criação, essa empresa estatal assumiu a responsabilidade de produzir hemoderivados e produtos biotecnológicos, a partir do fracionamento de plasma obtido no Brasil, prioritariamente para o tratamento de usuários do SUS. O marco regulatório nacional estabelece que o plasma coletado pelos serviços públicos de hemoterapia, que corresponde a dois terços da coleta nacional, pertence ao SUS. Considerando que a aquisição de plasma representa o maior peso na estrutura de custos industrial desse setor, a fabricação de hemoderivados no país pode apresentar um custo de produção inferior ao da indústria estrangeira, pois a hemorrede do SUS fornece, gratuitamente, a matéria-prima para a Hemobrás (CGEE, 2006b).

Cabe a essa empresa desenvolver programas de P&D na área de hemoderivados e de produtos obtidos por biotecnologia, incluindo reagentes, relacionados à hemoterapia. Compete à Hemobrás também fracionar o plasma ou os produtos intermediários obtidos do mercado internacional para atender às necessidades internas do país, como também prestar serviços tecnológicos a outros países, mediante contrato de cooperação (BRASIL, 2004d).

A imunoglobulina humana; a albumina humana; os fatores VIII e IX recombinantes; o fator de *Von Willebrand*; o complexo protrombínico; e o selante biológico são as prioridades de P&D e produção da agenda institucional da Hemobrás⁵⁹ (JOVINO, 2013). Gadelha e Maldonado (2008) enfatizam que as principais metas da Hemobrás consistem no atendimento de 100% da demanda do SUS por fator de coagulação IX, a partir do segundo ano de funcionamento; de 30% da necessidade do SUS por fator VIII, a partir do quinto ano de produção; e 100% da demanda por imunoglobulina, a partir do quinto ano de atividade.

As metas buscam assegurar o abastecimento contínuo do país, pois na década de 2000 a hemorrede do SUS lidou com uma interrupção temporária no fornecimento de fatores de

⁵⁹ O selante biológico é elaborado a partir do plasma, utilizado para deter hemorragias em cirurgias de grande porte ou procedimentos em pessoas com problema de coagulação (JOVINO, 2013).

coagulação, prejudicando a continuidade do acesso à população. Vale ressaltar que a expectativa governamental com relação à Hemobrás direciona-se, principalmente, na produção do Fator VIII recombinante, que é o mais crítico para o SUS ao considerar a oferta em relação à demanda da hemorrede (PROIETTI; CIOFFI, 2009).

No movimento em prol da consolidação do setor de hemoderivados no Brasil, o governo restabeleceu, em 2007, um contrato para o fracionamento de 150 mil litros de plasma excedente, pela empresa estatal francesa LFB, com a finalidade de fabricar a albumina, a imunoglobulina, e os fatores VIII e IX recombinantes. Nessa parceria acordou-se também a transferência da tecnologia de produção desses hemoderivados para Hemobrás. Essas ações representam um avanço para o SUS, pois até meados de 2005, o Fator VIII recombinante praticamente não era utilizado no país, devido ao seu elevado preço. Custava cerca de um dólar a unidade, em comparação aos 20 a 25 centavos de dólar, por unidade, do Fator VIII plasmático (AMORIM FILHO, 2013; CGEE, 2006b).

Um relevante desafio, na translação dos resultados de P&D em produtos fabricados com tecnologia nacional, refere-se ao domínio da tecnologia de extração e purificação das proteínas do plasma. Embora seja possível desenvolver localmente essa tecnologia, isso requer a realização de ensaios pré-clínicos e clínicos, o que estende ainda mais o marco temporal entre a P&D e a produção nacional de hemoderivados no Brasil. A Hemobrás precisa, portanto, estabelecer também uma articulação eficiente com os grupos e redes de pesquisa atuantes no país, com os atores governamentais e órgãos de fomento à CT&I, a fim de promover a inovação e a produção baseadas na capacidade instalada do país e otimizando os investimentos governamentais já realizados. Com aporte de R\$ 670 milhões do orçamento da União, essa empresa começou a ser erguida (CGEE, 2006b; JOVINO, 2013).

Diversos grupos de pesquisa no Brasil já têm buscado desenvolver concentrados dos fatores VIII e IX recombinantes com tecnologia nacional. A principal dificuldade que a comunidade científica tem enfrentado, no entanto, consiste na descontinuidade do financiamento. O BNDES e a Finep, por exemplo, destacam-se como atores estratégicos para o apoio de projetos de P&D de longo prazo relacionados ao setor de hemoderivados (CGEE, 2006b).

A PNCTIS também contribuiu para o investimento total de R\$ 4.701.558,98 para a realização de cinco atividades de P&D de hemoderivados, sendo R\$ 3.067.062,40 provenientes do Decit e R\$ 1.634.496,58 do fundo setorial de saúde. Todos esses projetos apoiados encontravam-se na fase de pesquisa básica. Ao avaliar o processo de indução, três projetos

foram financiados por contratações diretas, as quais direcionaram um total de R\$ 1.824.000,00 para a P&D de fatores VIII e IX recombinantes. A USP responsabilizou-se pela condução de dois projetos e o outro ficou a cargo da UnB, de acordo com os registros do Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a).

O mecanismo de fomento nacional, por sua vez, direcionou um total de R\$ 2.877.558,98 de recursos do Decit e parceiros, via CNPq e Finep, por meio de dois editais temáticos nacionais. O edital intitulado de ‘Violência, acidentes e traumas’, lançado em 2004, aprovou o projeto de responsabilidade da UFRJ, que recebeu R\$ 90.436,60, para o desenvolvimento de um substituto do sangue humano, a partir da hemoglobina bovina. Ao passo que a chamada pública de ‘Desenvolvimento do fator VIII recombinante’, publicada em 2007, beneficiou a USP para a execução de atividade de P&D sobre os fatores VIII e IX recombinantes, segundo as bases de dados consultadas nesta tese de doutoramento (BRASIL, 2013a, 2014a). A tabela a seguir sistematiza as contribuições da PNCTIS para o avanço científico e tecnológico dos hemoderivados, por meio do processo de fomento nacional.

Tabela 23 – Distribuição dos editais temáticos lançados pelo Decit/Sctie/MS e parceiros no período de 2004 a 2012, que aprovaram projetos de P&D de hemoderivados, segundo o total de investimento em Reais e o número de projetos.

Editais nacionais temáticos	Investimentos em Reais	Nº. de projetos
Violência, acidentes e traumas (2004)	90.436,60	1
Desenvolvimento do fator VIII recombinante (2007)	2.787.122,38	1
Total	2.877.558,98	2

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).
Elaboração própria.

Dos cinco projetos financiados pelo Decit para o desenvolvimento de hemoderivados, três prosseguiram, contando com o cofinanciamento da Capes, Finep, BNDES e Hemobrás. A indução da PNCTIS, a partir dos mecanismos de indução avaliados, promoveu também o envolvimento de duas redes de pesquisa diretamente relacionadas à implementação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados: a Rede Nacional de Fatores Plasmáticos e a Rede de Laboratórios de Sangue e Hemoderivados. Não foram identificadas PPPs nem a participação de INCTs nas atividades de P&D apoiadas para esse setor (BRASIL, 2013a; CNPq, 2014). O quadro a seguir apresenta os resultados encontrados.

Quadro 25 – Resultados qualitativos das atividades de P&D de hemoderivados que prosseguiram ou formaram parcerias, desde o ano de aprovação pelas contratações diretas e pelos editais temáticos nacionais, lançados de 2004 a 2012, pelo Decit/Scie/MS e parceiros.

Objeto principal da P&D	Ano	Parcerias
Substituto para o sangue, a partir de hemoglobina bovina	2004	Parceria entre UFRJ e a Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio).
Fatores VIII e IX recombinantes (USP)	2004	Essa atividade de P&D prossegue com recursos via Finep e faz parte da Rede Nacional de Fatores Plasmáticos, fomentados pelo CNPq e Finep. Essa rede tem como objetivo o desenvolvimento da tecnologia de produção de Fator VIII e IX da coagulação sanguínea por engenharia genética, visando à obtenção dessas proteínas essenciais para o tratamento dos hemofílicos, em escala suficiente de produção para atender as necessidades do país. A rede é composta pelo Hemocentro de Ribeirão Preto/FMRP/USP, Instituto de Química da USP, Laboratório de Biologia Molecular da UnB. A rede teve três projetos financiados diretamente por contratação direta do Decit.
Fatores VIII e IX recombinantes (USP)	2004	Essa atividade de P&D prossegue com recursos via Capes e faz parte da Rede Nacional de Fatores Plasmáticos, fomentados pelo CNPq e Finep. Coordenador faz parte também da Rede Nacional de Terapia Celular.
Fatores VIII e IX recombinantes (UnB/Fubra)	2004	Essa atividade de P&D segue com apoio financeiro via BNDES e Hemobrás. Faz parte da Rede Nacional de Fatores Plasmáticos, fomentados pelo CNPq e Finep. Coordenador faz parte do Núcleo de Biofármacos e Imunogenômica, que conta com a participação de pesquisadores da UnB, da Universidade Católica de Brasília (UCB), da USP e da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS). Teve projeto aprovado no edital de Hantavírus em 2005.
Fatores VIII e IX recombinantes (USP)	2007	Interesse em estabelecer parceria com empresa pública ou privada para promover transposição da escala de bancada à escala piloto de produção de acordo com boas práticas de laboratório. No entanto, no currículo do coordenador registrado na Plataforma <i>Lattes</i> não consta o estabelecimento de parcerias para o alcance desse resultado esperado.

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014).

Os resultados apresentados já sinalizam a articulação da Hemobrás a grupos de pesquisa que têm se dedicado à P&D de fatores VIII e IX recombinantes. Em 2009, o MS estimulou a PDP entre a Hemobrás e a empresa Cristália para a produção de fator VII recombinante. Posteriormente, promoveu também a formação da PDP entre a *Baxter International*, a qual detém a tecnologia de produção do fator VIII recombinante, e a Hemobrás, cujo acordo de transferência tecnológica tem duração prevista de dez anos (VARGAS et al., 2012; JOVINO, 2013).

Esse movimento atende à programação do PPA 2012-2015, que expressa como prioridade o fortalecimento da hemorrede pública nacional, com a finalidade de garantir a disponibilidade de hemocomponentes à atenção especializada e o acesso aos hemoderivados às pessoas portadoras de doenças hematológicas. As intervenções em saúde relacionadas a essas enfermidades têm representado um custo relevante dos recursos financeiros do SUS (BRASIL, 2014e).

Em 2012, foram mobilizados R\$ 610.437 milhões do orçamento da União para financiar a atenção aos portadores de doenças hematológicas; a qualificação dos trabalhadores; a estruturação dos serviços e a avaliação da hemorrede, cuja organização também é fundamental, para que a Hemobrás consiga atender à demanda de hemoderivados do SUS. Nesse período, realizaram-se 3.637.775 de coletas de sangue Brasil, sendo que 93,13% foram realizadas na hemorrede do SUS e o restante nos serviços de saúde exclusivamente privados. A taxa de doação de sangue foi de 1,88% por mil habitantes em 2012, realizando-se 3.127.957 transfusões de sangue no Brasil nesse ano, sendo que 88,44% ocorreram na rede de serviços do SUS. Em 2013, o orçamento da União ampliou a alocação de recursos para a implementação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados, destinando R\$ 630.866.350,00 (BRASIL, 2014e).

Esse cenário é favorável, pois gera um volume de plasma excedente disponível no Brasil de, aproximadamente, 400 mil litros. Mesmo que somente uma parte de todo esse material tenha qualidade industrial, é mais fácil melhorá-la que aumentar o número de doadores de sangue no país. Além disso, o SUS consiste em um amplo mercado consumidor, mobilizando, atualmente, aproximadamente R\$ 800 milhões por ano em compras públicas de hemoderivados. A maior parte das aquisições é realizada, diretamente, pelo governo federal, o que garante a absorção da produção a ser desenvolvida pela Hemobrás (AMORIM FILHO, 2013).

Em 2014, o Ministério da Saúde e a Hemobrás asseguraram a disponibilidade de 3,28 UI de fator VIII *per capita* e de 0,55 UI de fator IX *per capita* para tratamento de hemofilia tipos

A e B, respectivamente. Foram coletadas 552.157 bolsas de plasma de uso industrial, a partir das doações de sangue realizadas na hemorrede, que compõem um volume de, aproximadamente, 121.475 litros de plasma. Para 2015, estima-se a disponibilização de 150 mil litros de plasma para o uso industrial e o incremento da produção de hemoderivados (BRASIL, 2015).

Esses dados sinalizam que a Política Nacional de Sangue e Hemoderivados envolve um amplo conjunto de serviços e produtos a serem ofertados pelo CEIS, principalmente, para atender à demanda do SUS. Trata-se de um setor estratégico na agenda nacional sanitária que tem sido incluído no rol de prioridades. O quadro a seguir sistematiza as recomendações dos instrumentos de políticas do SUS para os hemoderivados.

Quadro 26 – Prioridades relacionadas à PD&I e produção de hemoderivados vigentes no SUS de 2004 a 2012.

Instrumentos de Política do SUS	Prioridades para PD&I e produção de hemoderivados
12ª Conferência Nacional de Saúde	- Fortalecimento do CEIS no setor de hemoderivados
Plano Nacional de Saúde 2004-2007	- P&D e produção de hemoderivados para a autossuficiência nacional.
Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde	- Ensaios clínicos de substitutos de insumos importados de alto custo.
13ª Conferência Nacional de Saúde	- Indução da produção de hemoderivados para atender às prioridades nacionais e do SUS
Plano Nacional de Saúde 2008-2011	<ul style="list-style-type: none"> - P&D e produção de fatores de coagulação VIII e IX, albumina e imunoglobulina, complexo protrombínico e fator de <i>Von Willebrand</i> para o tratamento dos usuários do SUS, contribuindo para a autossuficiência na produção de hemoderivados no Brasil. - Incentivo à cooperação internacional e transferência tecnológica, considerando as legislações internacionais, em especial as de que o Brasil é signatário.
Portaria nº. 978 de 2008	- P&D e produção de hemoderivados.
Portaria nº. 1.284, em 2010	- P&D e produção de hemoderivados.
14ª Conferência Nacional de Saúde	<ul style="list-style-type: none"> - Garantia da implantação de políticas públicas para profilaxia primária e secundária dos portadores de hemofilia, assegurando a produção e o abastecimento pleno de fatores de coagulação no SUS. - Priorização da atenção técnica, política e financeira nas instituições públicas da hemorrede do SUS. - Cumprimento da Portaria GM/MS nº. 1.737 de 2004, que dispõe sobre o fornecimento de sangue e hemocomponentes no SUS. - Cumprimento da Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa RDC nº. 151 de 2001 que dispõe sobre a coleta de sangue, vedando os bancos privados de realizarem coletas externas, sendo reservadas somente aos bancos de sangue públicos.
Plano Nacional de Saúde 2012-2015	<ul style="list-style-type: none"> - Fomento à P&D&I, produção e acesso de medicamentos hemoderivados, destacando a Hemobrás como ator-chave nesse processo. - Conclusão da construção do complexo industrial de produção de hemoderivados. - Disponibilização de 300 mil litros de plasma para uso industrial e produção de hemoderivados.

Fontes: Brasil (2004a, 2004b, 2008a, 2008b, 2008c, 2009a, 2010b, 2011a, 2012a). Elaboração própria.

Esses instrumentos de políticas reforçam a relevância de fortalecer o setor de hemoderivados, como um todo, somente o PNS 2008-2011 listou produtos específicos para o tratamento dos usuários na hemorrede do SUS. É importante mencionar também que o PPA 2012-2015 destacou como prioridades da agenda governamental brasileira o investimento na implantação da Hemobrás; o fornecimento de hemoderivados para o SUS pela Hemobrás; e o aumento da disponibilidade de plasma para uso industrial na produção de hemoderivados. Vale ressaltar que, em 2012, a Hemobrás inaugurou uma das suas plantas fabris com a produção de cola de fibrina (HEMOBRÁS, 2015a; JOVINO, 2013; BRASIL, 2011b).

Essas iniciativas governamentais mencionadas ao longo deste capítulo favoreceram com que o Brasil passasse a compor, a partir do ano 2012, o grupo dos 22 países que fabricam hemoderivados no mundo. As empresas apresentam-se na seguinte distribuição geográfica: 14 na Europa; 8 na América do Norte; 4 na América Latina; 39 na Ásia; 1 no Oriente Médio; 1 na África e 1 na Oceania (AMORIM FILHO, 2013). O quadro a seguir apresenta as fábricas produtoras de hemoderivados entre os diferentes países.

Quadro 27 – Distribuição continental dos países que apresentam fábricas produtoras de hemoderivados

Região	País	Fábrica
América do Norte	Estados Unidos da América	Talecris; Baxter; CSL; Kedrion; Biotest; Nabi; e Ortho
	Canadá	Cangene
Europa	França	LFB; e Octapharma
	Grã-Bretanha	BPL
	Áustria	Baxter; e Octapharma
	Espanha	Grifols
	Alemanha	CSL; Biotest; e DRK
	Suíça	CSL
	Hungria	HumanBioplasma
	Suécia	Octapharma
	Holanda	Sanquin
	Bélgica	CAF/DCF
América Latina	Argentina	Universidade de Córdoba
	Brasil	Hemobrás
	Cuba	Laboratório de Hemoderivados
	Venezuela	Quimbiotec
Ásia	Japão	JBPO; e Kaketsuken
	China	RAAS (empresa com inserção no mercado internacional); e 35 centros nacionais de fracionamento para abastecimento do país
	Coreia do Sul	Korean Green Cross
Oriente Médio	Israel	OMRIX
África	África do Sul	NBI
Oceania	Austrália	CSL

Fonte: adaptado de Amorim Filho (2013).

Entre esses países, os EUA lideram o mercado mundial de hemoderivados com suas sete empresas, reguladas por uma política de saúde que permite até 100 doações de sangue anuais, remunerando o doador. Esse é um dilema no âmbito da agenda sanitária global, pois a maioria dos países, entre os quais o Brasil, e a própria OMS são contrários ao pagamento dos doadores. Entretanto, a maioria dos países necessita comprar os hemoderivados produzidos pelas empresas americanas, que são, na maioria, oriundos dos hemocomponentes obtidos por meio de doação remunerada (AMORIM FILHO, 2013).

Ainda segundo esse autor, cerca de 70% da demanda do mercado norte-americano e europeu por fatores VIII e IX são supridos pelos produtos recombinantes. O consumo por imunoglobulinas nos EUA e no Canadá já ultrapassou 120 kg/milhão de habitantes. Em 1997, o preço do grama da imunoglobulina no mercado mundial era inferior a 30 dólares, alcançando em 2013 um preço médio que varia entre 60 e 70 dólares americanos por grama. Esse cenário do mercado internacional aponta a importância do setor de hemoderivados no Brasil de priorizar a P&D de imunoglobulinas em seus investimentos.

A dinâmica do setor de hemoderivados tem promovido também a fusão de empresas e a aquisição das de menor porte. Isso ocorre devido ao aumento no custo de produção dos hemoderivados, em vista das exigências regulatórias cada vez maiores. Outro fator consiste nos processos de integração regional, tais como: União Europeia e Brics, por exemplo, que incentivam a cooperação e o livre acesso de produtos e serviços entre os países membros desses blocos socioeconômicos⁶⁰. Esse contexto tem promovido a formação de oligopólios no setor, o que pode representar uma ameaça para países que possuem fábricas de médio porte, como é o caso do Brasil. Além disso, pode ser um obstáculo para que pequenas empresas, focadas apenas no mercado local, consigam alcançar preços competitivos (AMORIM FILHO, 2013).

Estima-se que as obras da Hemobrás sejam concluídas em 2014, tornando-se a primeira empresa do Brasil e a maior da América Latina, com capacidade para processar 500 mil litros de plasma por ano (JOVINO, 2013). Com sua estrutura completa em funcionamento, a Hemobrás priorizará um conjunto de produtos prioritários para o SUS em seu portfólio de PD&I e produção. O quadro a seguir apresenta os principais produtos que são foco da agenda institucional da Hemobrás.

⁶⁰ Brics consiste no bloco de integração regional conformado por Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul.

Quadro 28 – Principais produtos da agenda institucional da Hemobrás para PD&I e produção e indicações terapêuticas.

Produto	Indicações terapêuticas	Estimativa da necessidade de hemoderivados para consumo no Brasil
Albumina humana	Utilizada no tratamento de queimados, pessoas com cirrose, pacientes de terapia intensiva, entre outros.	25,5 toneladas
Imunoglobulina humana	Hemoderivado de maior consumo no mundo, é usado para o tratamento de pessoas que vivem com HIV/Aids e outras deficiências imunológicas, doenças autoimunes e infecciosas.	8,5 toneladas
Fator VIII da coagulação: plasmático e recombinante	Proteína da coagulação sanguínea utilizada no tratamento de portadores da hemofilia A. O fator VIII recombinante é produzido por engenharia genética, não necessitando do uso de plasma sanguíneo como matéria-prima.	680 milhões de unidades
Fator IX da coagulação	Proteína da coagulação sanguínea utilizada no tratamento de portadores da hemofilia B.	102 milhões de unidades
Fator de <i>Von Willebrand</i>	Proteína de coagulação usada no tratamento da doença de <i>Von Willebrand</i> .	Não específica
Complexo Protrombínico	Conjunto de proteínas que atua na coagulação e é indicado para pacientes com hemofilias A e B, para o tratamento de hemorragias em pessoas que utilizam medicamentos anticoagulantes e também para cirrose hepática	Não específica
Cola de fibrina	Cola biológica usada para reduzir ou deter hemorragias em diversos tipos de cirurgia e em pessoas com problemas de coagulação	Não específica

Fontes: CGEE (2006b), Jovino (2013) e Hemobrás (2015b). Elaboração própria.

Por se tratar de produtos de alta complexidade de obtenção, custo elevado e, atualmente, importados, a transferência de tecnologia no segmento de hemoderivados apresenta-se como um instrumento estratégico. Essa prática possibilita o acesso ao *know-how* que os fabricantes de referência mundial detêm e a incorporação dos processos produtivos nacionais. Vale ressaltar que ao optar pelo modelo de transferência de tecnologia, como forma de desenvolvimento das suas primeiras linhas produtivas, a Hemobrás buscou reduzir o tempo de incorporação do conhecimento técnico industrial já comprovado, não precisando realizar novos estudos pré-clínicos, clínicos e transposição de escala dos resultados obtidos na pesquisa translacional de um determinado produto. A desvantagem é que, normalmente, os contratos de transferência tecnológica envolvem pagamento de *royalties* para o detentor da propriedade

industrial da tecnologia em questão, podendo limitar geograficamente o mercado da empresa receptora para o abastecimento nacional⁶¹ (JOVINO, 2013).

Apenas três indústrias no mundo detêm a tecnologia de produção do fator VIII recombinante. A Hemobrás, inclusive, encontra-se entre esse seletivo grupo. Estima-se que a produção nacional consiga atender a 90% da demanda do SUS, em um prazo de cinco anos. Os usuários dos serviços de saúde que apresentam restrições ao tratamento com esse produto, continuarão utilizando o fator VIII plasmático, enfatiza esse autor.

Com relação à propriedade industrial, a maioria das patentes mundiais de hemoderivados está relacionada aos processos de produção, purificação e inativação viral das proteínas do plasma, mas não à proteção patentária das proteínas em si. Quando se trata dos produtos recombinantes, as patentes solicitadas incluem as células de mamíferos usadas na produção, bem como as diversas etapas do próprio processo de manufatura. Em relação às tecnologias recombinantes, as dificuldades de acesso ao conhecimento patentado são maiores, especialmente, devido ao pouco interesse das empresas proprietárias em repassá-las nos acordos de transferência tecnológica. A opção nesse caso é fortalecer, nacionalmente, o fomento da P&D de fatores VIII e IX recombinantes (CGEE, 2006b).

No Brasil, existiam pendentes de análise, aproximadamente, 30 registros de depósitos de patentes de hemoderivados no INPI até 2005. A maioria das solicitações estava relacionada ao processo de produção e à P&D de fatores de coagulação recombinantes, não havendo nesse período nenhuma patente concedida (CGEE, 2006b).

A avaliação da amostra deste estudo constatou que as ações do Decit que induziram a realização de 5 atividades de P&D de hemoderivados contribuíram para a publicação de 24 artigos científicos, 5 teses de doutorado e 6 dissertações de mestrado relacionadas aos objetos de estudo financiados, por meio dos editais temáticos nacionais ou contratações diretas. Além disso, resultou em 4 produções tecnológicas, sendo um método sem proteção de propriedade industrial e 3 pedidos de patentes sobre os fatores de coagulação. Entre essas, duas relacionam-se ao fator VIII e outra ao fator IX. O quadro a seguir apresenta a produção tecnológica relacionada às atividades de P&D apoiadas pela PNCTIS (BRASIL, 2013a; CNPq, 2014).

⁶¹ *Royalty* é um termo em inglês que se refere ao pagamento, para o detentor de uma determinada patente ou marca, pela licença que concede o direito de uso da tecnologia protegida (SHERRY; TEECE, 2004).

Quadro 29 – Resultados qualitativos da produção tecnológica decorrente dos projetos de P&D de hemoderivados, aprovados pelo Decit/Scie/MS e parceiros, nas contratações diretas e nos editais nacionais temáticos lançados de 2004 a 2012.

Objeto principal da P&D em Hemoderivados	Ano	Produção tecnológica	Natureza das patentes solicitadas	País de registro
Fatores VIII e IX recombinantes (USP)	2004	Pesquisador principal não menciona o registro de propriedade industrial desse processo. 'Método ou técnica sem registro de propriedade intelectual: <i>'Method for the production of human clotting factor eight (FVIII)'</i> . 2011.	-	-
Fator VIII e IX (USP-2004) e Fator VIII e IX (USP-2007). Observação: Esses projetos são de responsabilidade de diferentes coordenadores, mas que fazem parte mesmo grupo de pesquisa. Compartilham a autoria das patentes protegidas de 2009 e 2010.	2004 e 2007	1. Patente (BR2009/000240), data de depósito: 31/7/2009, título: <i>'Human blood coagulation factor IX recombinant protein, use of a factor IX recombinant protein, use of a composition, method of obtaining human blood coagulation factor IX recombinant protein and use of the factor IX recombinant protein'</i> , INPI. 2. Patente (EP 2 180 009), data de depósito: 28/4/2010, título: <i>'Factor VIII Human Blood Coagulation Recombinant Protein'</i> . Inglaterra. 3. Patente (P.I. 11053178), data de depósito: 19/1/2012, título: <i>'Produção estável e em larga escala de FVIII humano em linhagem celular humana-Sk-Hep1'</i> , PCT.	1. Processo 2. Produto 3. Processo	1. Brasil 2. Inglaterra 3. Países signatários da Ompi via PCT

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

Os argumentos e resultados apresentados neste capítulo demonstram que o SUS tem assumido um crescente compromisso com o CEIS e o ciclo de tecnologias no setor de hemoderivados, semelhante ao que ocorre no setor de vacinas. Nesse contexto, é estratégico concentrar os esforços da PD&I e produção na Hemobrás, promovendo a parceria com as redes de pesquisa nacional e com as empresas internacionais que já detêm a propriedade industrial das tecnologias relacionadas à dinâmica inovativa de hemoderivados. Além disso, é fundamental promover a articulação nacional da Hemobrás com os atores do CEIS relacionados à PD&I e produção de reagentes diagnósticos, pois são setores estratégicos que apresentam uma interface no processo produtivo, como observado no caso do desenvolvimento do teste diagnóstico para o HIV mencionado anteriormente.

As ações governamentais têm buscado assegurar a constância do acesso da população a hemoderivados, ao alinhar a agenda de P&D e produção da Hemobrás ao portfólio de produtos e intervenções relacionados à implementação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados, por meio de financiamento prioritariamente público. O cenário apresentado sinaliza que o país avançou no marco regulatório, na definição de prioridades para a PD&I e na institucionalização da base produtiva do setor de hemoderivados, o qual é estratégico para a agenda sanitária nacional. Isso leva a pensar que as ações do Decit/Scie avaliadas, no período de 2004 a 2012, mesmo que pontuais foram estratégicas para manter as atividades de P&D nos grupos de pesquisa atuantes no país.

Recomenda-se que a PNCTIS nas induções futuras favoreça o fortalecimento das redes de pesquisa do país relacionadas à P&D de hemoderivados, promovendo também a cooperação dessas com a Hemobrás. Além disso, estimular a parceira dessa empresa estatal com outras indústrias nacionais ou internacionais da área de Biotecnologia que apresentem ações de P&D em áreas de interesse ao setor de hemoderivados. O capítulo seguinte aborda uma dessas áreas, que consiste no setor de kits diagnóstico, especialmente no que se refere aos reagentes.

Capítulo 7 – Avanços da P&D Relacionada a Kits Diagnósticos Prioritários para o SUS

O diagnóstico *in vitro* reúne um conjunto de tecnologias estratégicas que podem contribuir para o aprimoramento das intervenções de diagnóstico de diferentes enfermidades. O diagnóstico *in vitro* engloba distintos dispositivos médicos, podendo ser um reagente, calibrador, material de controle, kit, instrumento, aparelho, equipamento ou sistema, utilizado isoladamente ou em conjunto, destinados para a análise *in vitro* de amostras, derivadas do corpo humano, incluindo sangue e tecidos. Tem o objetivo de identificar informações relacionadas ao estado fisiológico ou patológico; às anomalias congênitas; à segurança e compatibilidade com potenciais receptores, como no caso dos transplantes; e ao monitoramento de intervenções terapêuticas (ELDESSOUKI; PEETERS, 2014).

De acordo com a Anvisa, os produtos para diagnóstico de uso *in vitro* compreendem, assim, os reagentes, padrões, calibradores, controles, materiais, artigos e instrumentos, junto às instruções para seu uso, que contribuem para realizar uma determinação qualitativa, quantitativa ou semiquantitativa de uma amostra proveniente do corpo humano e que são utilizados unicamente para prover informação sobre amostras obtidas do organismo humano. Não estão destinados a cumprir alguma função anatômica, física ou terapêutica, não são ingeridos, injetados ou inoculados em seres humanos. Os produtos de diagnóstico de uso *in vitro* estão inseridos na categoria de produtos para saúde, outrora denominados de correlatos, em conjunto com os materiais de uso em saúde e os equipamentos médicos (ANVISA, 2012).

O setor de diagnósticos *in vitro* inclui reagentes, kits diagnósticos e equipamentos para análise de amostras do organismo humano. Tem o objetivo de fornecer informações sobre os processos biológicos que ocorrem em laboratório, fora dos organismos vivos, a partir de amostras de fluidos corporais, como sangue, urina e tecidos celulares. A principal finalidade dessa tecnologia é o diagnóstico de doenças, o acompanhamento das respostas orgânicas às intervenções preventivas e terapêuticas, assim como o monitoramento das condições clínicas (LANDIM et al., 2013).

Os reagentes diagnósticos comercializados no Brasil são regulados e registrados pela Anvisa, de acordo com sua classe de risco, a saber (PAIVA, 2009):

- Classe I – são produtos (reagentes, controles e calibradores) que apresentam mínimo risco ao usuário, ao paciente e à saúde pública. Exemplo: ureia e creatinina.
- Classe II – são produtos (reagentes, controles e calibradores) que apresentam

médio risco ao usuário ou ao paciente e baixo risco à saúde pública. Exemplos: triglicerídeos e amilase.

- Classe III – são produtos (reagentes, controles e calibradores) que apresentam alto risco ao usuário, ao paciente e/ou à saúde pública. Exemplos: *Trypanosoma cruzi* e ácido nucleico do vírus da hepatite C.
- Classe IIIa – são produtos para autoteste, sujeitos a registro. Exemplo: auto teste para glicose.

O mercado global do setor de diagnóstico *in vitro* alcançou, aproximadamente, US\$ 47,6 bilhões em 2011. Esse setor está em expansão e estima-se que, a partir de 2014, o mercado mundial de diagnóstico *in vitro* consiga mobilizar, aproximadamente, US\$ 50 bilhões. Especificamente na área de reagentes para testes rápidos, o mercado dobrou entre 2003 e 2009, principalmente devido aos marcadores cardíacos e testes de glicose, que mobilizaram cerca de US\$ 13,5 bilhões, a partir da atuação de 70 empresas (LANDIM et al., 2013; SBPC, 2013).

Além de movimentar a economia, esse setor é estratégico para os sistemas de saúde. No cenário mundial, mais de 50% das decisões clínicas que os profissionais da saúde realizam baseiam-se nos resultados dos exames de diagnóstico *in vitro*. No entanto, essa área responde por apenas 2% dos investimentos do setor saúde (LANDIM et al., 2013).

Para Paiva (2009), aproximadamente, 70% das decisões médicas, desde o diagnóstico à intervenção terapêutica, fundamentam-se nos resultados dos ensaios diagnósticos laboratoriais, que envolvem o uso de reagentes diagnósticos. O setor de diagnóstico *in vitro*, favorece o desenvolvimento e produção de reagentes diagnósticos que apresentam especificidade e sensibilidade, sendo capazes de identificar, em nível molecular, a presença, a causa e a evolução das doenças⁶².

Desse modo, prossegue o autor, a P&D de reagentes contribui para que a produção de kits diagnósticos facilite a avaliação da natureza das enfermidades, o direcionamento do tratamento apropriado, possibilitando o monitoramento do efeito das intervenções, em âmbito individual e coletivo. Além disso, colaboram também para que favoreçam a verificação dos casos de resistência aos medicamentos ou a recorrência de doenças existentes. Nesse panorama, a área de reagentes para diagnóstico tem buscado, portanto, desenvolver produtos que possam ser aplicados na medicina personalizada, gerando inovações, na perspectiva de atender aos

⁶² Especificidade é a característica do teste diagnóstico em apresentar resultados com baixa margem de erro no que se refere à detecção de falsos-positivos. Por sua vez, a sensibilidade está relacionada à capacidade de apresentar poucos resultados falsos-negativos (URDEA et al., 2006).

sistemas de saúde que estão cada vez mais dependentes de métodos diagnósticos rápidos, confiáveis e custo-efetivos.

A história do desenvolvimento de reagentes para diagnóstico está diretamente relacionada ao risco de transmissões de doenças infecciosas. A P&D nesse campo iniciou na Segunda Guerra Mundial frente aos casos de portadores de hepatites. A partir de 1970, os centros de pesquisa começaram a realizar estudos com a finalidade de desenvolver métodos diagnósticos capazes de mensurar o risco das infecções virais nas transfusões de sangue. Fortaleceu-se o avanço científico e tecnológico em prol do desenvolvimento de kits diagnósticos nos anos 80, com o aparecimento dos primeiros casos detectados de HIV (PAIVA, 2009).

Grande parte das doenças infecciosas já apresenta protocolos preventivos e/ou terapêutico, mesmo assim continuam a afetar grande parcela das populações dos países em desenvolvimento. A fim de aprimorar o acesso às intervenções disponíveis nos sistemas de saúde, é essencial adequar as ações preventivas e terapêuticas à necessidade detectada em um determinado indivíduo ou grupo populacional. Isso pode evitar, por exemplo, o tratamento excessivo com os produtos já disponíveis no mercado, minimizando o risco também na geração de microrganismos resistentes aos medicamentos. No caso do tratamento da malária, por exemplo, o uso excessivo dos produtos derivados da cloroquina tem ocasionado uma resistência a essa medicação, demandando mudança da terapêutica para novos e mais caros produtos, os medicamentos derivados da artemisinina (URDEA et al., 2006).

Desse modo, a ampliação do acesso aos testes diagnósticos nos serviços de saúde requer atividades de PD&I, produção e incorporação de uma variedade de kits diagnósticos. Entre esses, muitos são destinados ao ambiente laboratorial; outros para uso cotidiano em casa, como os autotestes. Há também aqueles que podem ser utilizados em locais remotos de difícil acesso, como os testes rápidos em equipamentos portáteis, podendo ser operados por pessoas com pouco treinamento (URDEA et al., 2006). Conseqüentemente, a incorporação do resultado da PD&I de um reagente diagnóstico também está relacionada ao desenvolvimento de outros dispositivos diagnóstico *in vitro*, para resultar em um kit diagnóstico (ELDESSOUKI; PEETERS, 2014).

O setor de diagnóstico *in vitro* tem desenvolvido testes laboratoriais e testes rápidos. O primeiro envolve a P&D de equipamentos analisadores e reagentes utilizados em unidades clínicas especializadas, correspondendo por cerca de 80% do mercado global de diagnóstico *in vitro*. Os testes rápidos podem ser conduzidos por profissionais de saúde no local do

atendimento ao usuário do serviço de saúde (*point-of-care* – POC) ou adquiridos em farmácias e realizados pelos próprios usuários (*over the counter* – OTC). Esses testes utilizam reagentes diagnósticos, os quais provocam reações capazes de gerar informações sobre os mecanismos das doenças e sua evolução. Favorecem, assim, a escolha de intervenções mais específicas frente às condições subclínicas e clínicas dos usuários do serviço de saúde (PAIVA, 2009).

Landim et al. (2013) contribui para esse debate, enfatizando que os testes POC tem despertado um interesse do mercado por oferecer rápidos, qualitativos ou semiquantitativos. Os métodos diagnósticos de maior complexidade são realizados, exclusivamente, em laboratório, correspondendo aos que envolvem tecnologias da área de biologia molecular que envolvem marcadores tumorais, sequenciamento de ácido desoxirribonucleico (DNA), genes, proteínas e o bio e nanossensor, por exemplo. Desse modo, enfatiza Bretano (2011), a P&D em reagente diagnóstico está relacionada também aos avanços dos estudos na área de genômica, proteômica e da nanotecnologia.

Os marcadores são capazes de sinalizar a alteração do fluxo de informações num sistema biológico na presença de uma dada enfermidade. Frente ao potencial de aplicabilidade desses marcadores, tem crescido o interesse das empresas internacionais em desenvolver e comercializar reagentes para o diagnóstico molecular (BRETANO, 2011). Diferentes marcadores são úteis para o desenvolvimento de um reagente diagnóstico, com destaque para os seguintes, de acordo com Zolg e Langen (2004):

- marcadores de triagem identificam a enfermidade na fase assintomática;
- marcadores prognósticos fornecem informações sobre a doença já diagnosticada, colaborando na previsão do provável curso da enfermidade. Contribui, assim, para a readequação do protocolo terapêutico;
- marcadores de estratificação, baseados em DNA ou proteínas, podem ser utilizados para prever a resposta provável a um fármaco antes de iniciar o tratamento. Auxiliam na concepção dos protocolos dos ensaios clínicos para testar um medicamento e na classificação de indivíduos com potencial de responder à terapêutica em comparação aos prováveis que não tenham;
- marcadores de eficácia contribuem para o monitoramento da eficácia do tratamento com fármaco nos indivíduos, anteriormente identificados, que possuem o potencial de responder à terapêutica empregada.

Os genes, proteínas e marcadores diferem em cada tipo e estágio de desenvolvimento das doenças. O domínio da capacidade de identificar cada um deles permite a escolha do tipo de tratamento mais apropriado para cada fase da evolução de uma determinada enfermidade. Testes genéticos têm sido utilizados na prática clínica para a detecção de doenças hereditárias ou as causadas por um único gene ou cromossomo, que, em geral, se manifesta como uma condição clínica específica (ABDI; CGEE, 2009a).

Esses testes facilitam também a identificação de um amplo espectro de genes envolvidos em uma série de doenças multigênicas complexas, tais como câncer, doenças cardíacas, diabetes e neurodegenerativas, com destaque para o mal de *Parkinson* e *Alzheimer*. Especificamente sobre essas duas últimas enfermidades, o diagnóstico clínico ainda é a principal ferramenta e está sujeito a um erro que varia de 5% a 35%. Isso sinaliza uma importante agenda de PD&I na área de reagentes diagnósticos que pode favorecer a disponibilização no mercado de kits diagnósticos específicos e sensíveis para a detecção da doença de *Parkinson* e do *Alzheimer* de modo acessível aos sistemas de saúde (ABDI; CGEE, 2009a). Vale ressaltar que o recente estudo sobre a carga de doenças do Brasil destaca que, entre as 20 principais causas de enfermidade no país, o *Alzheimer* aparece em 6ª posição no sexo feminino e em 15ª posição no sexo masculino, respondendo respectivamente por 3,1% e 1,3% do Daly (FIOCRUZ, 2013).

O biossensor, por sua vez, é definido como um dispositivo analítico que possui um componente biocatalítico ativo, acoplado a um transdutor, que tem por finalidade converter algum complexo parâmetro bioquímico em um sinal elétrico amplificado. Para a construção de biossensores, faz-se o uso de sistemas biológicos em diferentes níveis de integração, a fim de reconhecer e detectar alguma substância que se deseja determinar, sendo que o componente biológico utilizado pode ser composto por enzimas, organelas, tecido animal ou vegetal, antígenos ou anticorpos, ácidos nucleicos, lectina, apoenzimas, entre outros. Esses dispositivos analíticos são em geral específicos, rápidos e fáceis de operar, além de serem facilmente fabricados sem a necessidade de um pré-tratamento da amostra. O nanossensor, por sua vez, utiliza partículas como pontos quânticos, nanopartículas de ouro, nanopartículas magnéticas ou fulerenos para a realização de diagnósticos rápidos, requerendo reduzidas quantidades de amostras biológicas para análise⁶³ (MOREIRA et al., 2010; ABDI, 2010).

⁶³ As nanopartículas, em especial nanodots quânticos, têm um crescente papel na área de desenvolvimento de imageamento de biomarcadores. Os nanodots quânticos são estruturas cristalinas que podem agir como eficazes marcadores biológicos de doenças, com as vantagens de serem capazes de suportar rigorosos processos biológicos, sem interferir na função celular, e de manter a luminosidade por várias semanas, diferentemente dos corantes orgânicos, normalmente utilizados em agentes fluorescentes de imageamento *in vivo*. Esses perdem a luminosidade

Os biossensores e nanossensores apresentam um grande potencial de aplicação no mercado de diagnóstico, devido a sua especificidade, portabilidade, rápido tempo de resposta, possibilidade de operação em soluções opticamente opacas, análise em tempo real sem pré-tratamento e facilidade de uso, o que leva a uma ampla gama de aplicações para o diagnóstico de diversas enfermidades de interesse à saúde coletiva, como a dengue e o HIV, por exemplo (CHAVERO, 2013; MOREIRA et al., 2010; ABDI, 2010).

As atividades de P&D dessas biotecnologias são realizadas no setor de diagnóstico *in vitro*, que é formado por indústrias intensivas em tecnologia. É composto por empresas de pequeno e médio porte, articuladas às instituições científicas, laboratórios de análises clínicas e serviços de saúde. A liderança é exercida por um conjunto de grandes empresas com atuação no setor farmacêutico, biotecnológico e/ou de equipamentos e materiais de uso à saúde (GADELHA; MALDONADO, 2008; ACKERMAN et al., 2014). Essa é uma interessante característica do segmento de diagnóstico *in vitro*, pois demanda uma base produtiva no país e uma atuação articulada dos três segmentos que alicerçam o desenvolvimento de produtos no âmbito do CEIS.

Particularmente as empresas e centros de pesquisa da área de Biotecnologia têm contribuído intensamente para o desenvolvimento e padronização dos métodos diagnósticos, por meio do crescente aprimoramento dos reagentes utilizados (BRENTANO, 2011). Paiva (2009) propõe a seguinte classificação dos produtores de reagentes diagnósticos:

- empresas globais são, na maioria, empresas farmacêuticas líderes no mercado mundial. Tem estratégias de desenvolvimento baseadas em pesquisa, cujos resultados são protegidos por patentes. Realizam inovações de alto valor agregado. Nesse grupo inserem-se a *Roche, Abbott, Johnson & Johnson e BioMerieux*;
- empresas de base biotecnológica são, em geral, recém atuantes no segmento de reagente diagnóstico com o advento dos avanços da Biotecnologia. Suas estratégias concentram-se na P&D. Ainda há poucos produtos na fase de manufatura e comercialização. São detentoras de tecnologia patenteada e de alto grau de inovação em nichos muito particulares de mercado. Nesse grupo destacam-se as empresas *Affymetrix, Qiagen/Digene, Gen-Probe e Myriad Genetics*;

em poucos minutos. Desse modo, as nanopartículas permitem aos pesquisadores analisar as funções celulares diretamente, utilizando várias cores simultaneamente. No entanto, os nanodots quânticos ainda apresentam risco à saúde humana, uma vez que são compostos de metais como selênio, chumbo e cádmio, que podem ser tóxicos se liberados no corpo, demandando o avanço científico e tecnológico nesse campo (ABDI, 2010).

- empresas específicas de reagentes para diagnóstico são, geralmente, oriundas de empresas de base biotecnológica e que têm foco na atuação em segmentos mais limitados. Apresentam inserção no mercado internacional e competem nesses segmentos com as empresas farmacêuticas de atuação global, por meio de inovações incrementais na linha de produtos. Nesse grupo são relevantes as empresas *Beckman Coulter* e *Becton Dickinson*;
- empresas seguidoras atuam principalmente no mercado nacional, como por exemplo, Bio-Manguinhos/Fiocruz, *Labtest* e *Katal*.

As barreiras de entrada no segmento de diagnósticos *in vitro* variam em função da especialização do mercado. São elevadas para os reagentes utilizados em testes diagnósticos em laboratório, principalmente, em função da tecnologia de alto valor agregado dos equipamentos necessários. Ao passo que, os reagentes para testes rápidos apresentam maior rapidez para entrar no mercado, devido ao menor tempo de desenvolvimento e menor necessidade de capital (LANDIM et al., 2013).

Gadelha e Maldonado (2008) enfatiza que os obstáculos para a entrada dos reagentes diagnósticos no mercado são inferiores às dos produtos farmacêuticos, pois como o uso ocorre *in vitro*, não requer testes clínicos para aprovação na maioria dos casos. Isso reduz os custos e o tempo entre as atividades de P&D dos reagentes e o lançamento no mercado. Os produtos desenvolvidos são incorporados pelos laboratórios de análises clínicas e serviços de saúde, como os de hemoterapia, por exemplo, envolvendo a cessão de equipamentos em regime de comodato para uso vinculado dos reagentes para diagnóstico ao equipamento disponibilizado. Desse modo, por apresentar uma estrutura de mercado mais aberta à entrada de empresas de menor porte em nichos importantes e dinâmicos, tem crescido a mobilização de empresas de Biotecnologia interessadas em realizar atividades de PD&I de reagentes, por meio da aplicação de conhecimentos da biologia molecular e da engenharia genética.

Paiva (2009) acrescenta que o primeiro entrante no mercado de reagente diagnóstico apresenta maiores custos de P&D e não se sustenta como líder por muito tempo. Após o lançamento, o produto, rapidamente, é copiado em novos formatos, possibilitando a entrada de outras empresas. Nota-se que, nessa análise, no entanto, esse autor não menciona os aspectos relacionados ao movimento dos proprietários da tecnologia em proteger seus produtos, por meio de patentes, por exemplo, para assegurar a exclusividade temporária de mercado.

A P&D de reagentes para diagnóstico tem características específicas e intrínsecas em comparação à de medicamentos e vacinas. Os custos de desenvolvimento são mais baixos e as inovações ocorrem em intervalos de tempo menores. As etapas de desenvolvimento envolvem as provas de conceito e os ensaios de validação, que verificam a especificidade, sensibilidade, reprodutibilidade e confiança dos resultados analisados *in vitro* (PAIVA, 2009). Para Zolg e Lancen (2004), o avanço científico e tecnológico dos reagentes está diretamente relacionado à P&D de kits diagnósticos, que ocorre em três fases: descoberta, banco de amostras e desenvolvimento do produto. O quadro a seguir sistematiza esse argumento.

Quadro 30 – Fases da P&D de kits diagnósticos.

Descrição das etapas	Fase 1: Descoberta	Fase 2: Banco de amostras	Fase 3: Desenvolvimento do produto
Objetivo	Identificar o candidato a marcador para diagnóstico molecular.	Desenvolver o protótipo.	Desenvolver o produto.
Atividades relacionadas	<ul style="list-style-type: none"> • Realização de P&D em proteômica. • Estabelecimento de parcerias interinstitucionais para atividades de P&D. • Uso dos marcadores que estão em domínio público no mercado. • Obtenção de licença do proprietário de patentes referente a produtos já desenvolvidos e disponíveis no mercado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Coleta e definição da amostra, baseadas em fluidos corporais. • P&D sobre o anticorpo e pré-validação dos anticorpos. • Ensaio do protótipo (sensibilidade e especificidade). • Ensaio de validação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação da reprodutibilidade e confiança dos testes diagnósticos. • Ensaios de formatos automatizados. • Produção. • Necessidade de infraestrutura para produção em escala industrial. • Registro. • Lançamento no mercado.
Resultado esperado	Candidato de marcador selecionado.	Validação do marcador.	Produto lançado no mercado e em fase de comercialização.

Fonte: adaptado de Zolg e Lancen (2004).

O crescimento do mercado de diagnóstico *in vitro* tem despertado o movimento da comunidade internacional, na perspectiva de harmonizar os interesses das empresas às prioridades dos sistemas de saúde. Em 2004, o *Global Health Diagnostics Forum*, promovido pela Fundação Bill & Melinda Gates, impulsionou o debate entre o setor industrial, as organizações internacionais e seus países membros sobre o desenvolvimento e produção de kits diagnósticos necessários para os países em desenvolvimento. Como resultado, o Fórum definiu um conjunto de enfermidades como prioridades da agenda de PD&I e produção de testes diagnósticos para os países em desenvolvimento, conforme o quadro a seguir (URDEA et al., 2006).

Quadro 31 – Agenda de prioridades dos países em desenvolvimento para a PD&I e produção de testes diagnósticos.

Doenças infecciosas	Alvo do diagnóstico	PD&I e produção
Infecção respiratória aguda do trato inferior (ALRI)	Identificação de crianças com idade <5 anos com bactérias ALRI entre aquelas que têm infecção respiratória aguda (ARI) para antibioticoterapia ou hospitalização.	Novo teste diagnóstico para identificação das bactérias causadoras de ALRI, com no mínimo 95% de sensibilidade e 85% de especificidade, em uma mínima infraestrutura laboratorial requerida.
Doenças diarreicas	Deteção de <i>Escherichia coli</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i> e <i>Giardia lamblia</i> para reduzir problemas de desenvolvimento, especialmente o nanismo, em crianças que apresentaram frequentes quadros de diarreia.	Teste com 90% de sensibilidade e 90% de especificidade, com o mínimo de infraestrutura laboratorial requerida.
Malária	Diagnóstico de crianças febris com idade <5 na África Subsaariana, que estejam com malária assintomática ou sintomática.	Teste com 95% de sensibilidade e 95% de especificidade, com o mínimo de infraestrutura laboratorial requerida, a fim de prevenir 396 milhões de tratamentos desnecessários por ano.
Tuberculose	Diagnóstico para infecções ativas em indivíduos sintomáticos com ou sem coinfeção de HIV.	Teste rápido para diagnóstico, que não requeira infraestrutura laboratorial, que tenha no mínimo 85% de sensibilidade e 97% de especificidade.
HIV/Aids	Identificação de infecção de HIV em crianças com idade <12 meses.	Teste com 90% de sensibilidade e 90% de especificidade, com o mínimo de infraestrutura laboratorial requerida.
DST	Rastreamento de sífilis em gestantes.	Teste diagnóstico, com no mínimo 86% de sensibilidade e 72% de especificidade, com infraestrutura laboratorial necessária.
	Rastreamento de gonorreia e clamídia na população, especialmente, em profissionais do sexo na África Subsaariana, China e sudeste da Ásia.	Teste diagnóstico com 85% de sensibilidade e 90% de especificidade para gonorreia e clamídia que requeiram o mínimo de infraestrutura laboratorial.

Fonte: adaptado de Urdea et al. (2006).

Observa-se que essa agenda sanitária internacional prioriza também para o setor de diagnóstico *in vitro* o desenvolvimento de teste rápido e de métodos diagnósticos que utilizem o mínimo de infraestrutura laboratorial. Destaca a importância de se desenvolver dispositivos e reagentes específicos para kits diagnósticos destinados à detecção de doenças negligenciadas ainda responsáveis pela carga de doenças nos países em desenvolvimento, como no Brasil.

Nesse contexto, a OMS recomenda que os países em desenvolvimento concentrem seus esforços científicos, tecnológicos e da base industrial nessa agenda, a fim de minimizar a carga dessas doenças. Há também a expectativa de que o resultado dessas atividades de PD&I gere kits diagnósticos para as enfermidades listadas anteriormente, que atendam as seguintes características, denominadas pela OMS como a sigla *Assured*⁶⁴:

- acessível a pessoas com risco de infecção;
- sensível, pois apresenta poucos resultados de falso-negativos;
- específicos, pois apresenta poucos resultados de falso-positivos;
- uso amigável, pois é de fácil utilização por pessoas com pouco treinamento;
- rápida aplicação no tratamento com a possibilidade de uso na primeira consulta, sem a necessidade de armazenamento especial do kit diagnóstico;
- livre de equipamentos, pois a utilização não depende de energia elétrica para a realização do teste, como no caso de dispositivos portáteis operados por baterias.
- distribuídos para os indivíduos que necessitam, como no caso dos autotestes.

A implementação dessa agenda internacional, legitimada pela OMS, depende do movimento do mercado mundial do setor de diagnóstico *in vitro*, especialmente da área de reagente para diagnóstico. As empresas que se dedicam à P&D de reagentes têm priorizado a realização de estudos sobre o aprimoramento e qualidade de enzimas; a análise de ácidos nucleicos para detecção de anomalias genéticas ou de infecções de vírus, como os das hepatites e o HIV; e o meio utilizado para as reações. Essa dinâmica tem ampliado a adoção das técnicas de reação de polímerase em cadeia (PCR) convencional e de PCR em tempo real para o diagnóstico de várias enfermidades⁶⁵ (BRETANO, 2011; SBPC, 2013).

⁶⁴ A sigla *Assured* é a junção da primeira letra dos seguintes termos da língua inglesa: *Affordable, Sensitive, Specific, User-friendly, Rapid treatment, Equipment-free, Delivered* (URDEA et al., 2006).

⁶⁵ As técnicas moleculares de diagnóstico baseiam-se na detecção e na análise de sequências de genomas e nos produtos da expressão de genes, permitindo uma detalhada e precisa caracterização e diferenciação de microrganismos, não sendo possível as vezes por meio das técnicas de diagnóstico sorológicas ou de isolamento do agente infeccioso. Os métodos moleculares promoveram grandes avanços no diagnóstico de novas características dos agentes infecciosos, facilitando a diferenciação entre agentes não patogênicos e patogênicos, a realização de análises da evolução, distribuição geográfica e temporal de patógenos causadores de importantes

Paiva (2009) enfatiza que os EUA também se destacam como o principal mercado produtor de reagentes para diagnóstico, cujo setor cresceu, aproximadamente, 5% ao ano até 2011. A PD&I e produção de imunoenaios; de testes de ácidos nucleicos (NAT), especialmente para detecção de doenças infecciosas e câncer; de testes genéticos; e de reagentes para anatomia patológica destacaram-se entre as prioridades das empresas americanas.

O Brasil assumiu a 8ª posição no mercado mundial de reagentes para diagnóstico. Tem crescido o interesse das empresas líderes internacionais pelo mercado brasileiro, o qual tem despontado como promissor na área de testes diagnósticos, particularmente na P&D e produção de reagentes. Entre outros fatores, esse movimento do mercado é reflexo dos investimentos governamentais no SUS e no fortalecimento do CEIS; forte poder de compra governamental; o incremento do número de exames prescritos por paciente; e os investimentos nos programas nacionais de saúde, que se tornaram referência internacional, como o DST/Aids. As dez maiores multinacionais desse segmento possuem escritórios ou fábrica no país e possuem ampla rede de distribuição de serviços, assistência técnica e treinamento (PAIVA, 2009; SBPC, 2013).

Desde o ano 2000, o governo brasileiro tem reforçado a articulação entre a política nacional de saúde e as estratégias de desenvolvimento tecnológico e industrial do país, o que pode minimizar a dependência de importações de kits diagnósticos pelo SUS. Nesse contexto, o segmento de reagentes diagnóstico pode constituir-se em uma importante fonte de competitividade para o país na área de Biotecnologia aplicada à saúde humana, possibilitando a modificação desse cenário de dependência (GADELHA; MALDONADO, 2008).

Isso ocorre porque a P&D e produção de reagentes e equipamentos para testes de maior complexidade tecnológica é fomentada, principalmente, por indústrias multinacionais, que se tornam proprietárias do conhecimento gerado. O alto custo das tecnologias inovadoras, como,

doenças. A técnica de diagnóstico por PCR (reação de polimerase em cadeia) já é amplamente utilizada para diagnóstico de vírus e bactérias. O teste baseia-se na amplificação de cópias do genoma e tem como vantagem permitir o diagnóstico mais rápido do que por isolamento ou cultivo do microrganismo. O PCR em tempo real já é mais utilizado que o PCR convencional em muitos laboratórios de diagnóstico, pois permite realizar a detecção do microrganismo à medida que o DNA vai sendo amplificado na reação. Essas técnicas são frequentemente utilizadas para detecção de ácido nucleico, principalmente de agentes virais e bacterianos, podendo ser utilizada para o diagnóstico de um conjunto de doenças, como HIV/Aids, hepatites, HPV, entre outras. O sistema de PCR em tempo real possibilita a detecção e quantificação, por meio de um agente fluorescente, e o sinal aumenta proporcionalmente à quantidade de produto de PCR gerado na reação. O desenvolvimento do PCR em tempo real adicionou grandes vantagens ao PCR convencional, tais como: rapidez; alta capacidade de processamento de amostras; maior automação; sistema fechado, minimizando as contaminações; maior sensibilidade; especificidade; reprodutibilidade, gerando resultados quantitativos de forma mais dinâmica. O teste PCR busca detectar diretamente o DNA do microrganismo, enquanto o Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (Elisa) procura anticorpos que o organismo possa ter produzido contra o microrganismo (LANDIM et al., 2013; BRETANO, 2011; PAIVA, 2009).

por exemplo, reagentes gerados a partir de rotas biotecnológicas, baseadas nos conhecimentos da biologia molecular e da engenharia genética, podem inviabilizar a incorporação dos novos kits diagnósticos no SUS. O acesso a essas tecnologias emergentes tem o potencial de otimizar a detecção de doenças transmissíveis, crônico-degenerativas, assim como, contribuir para o acompanhamento dos quadros clínicos e das intervenções terapêuticas realizadas na população brasileira, possibilitando uma prestação de serviços mais direcionada às necessidades do usuário. O mercado brasileiro de reagentes para diagnóstico é basicamente atendido por importações, cujos custos são crescentes, tendo alcançado US\$ 333 milhões no ano de 2012, conforme a tabela a seguir (LANDIM et al., 2013; GADELHA; MALDONADO, 2008).

Tabela 24 – Custos, em milhões de dólares, das importações brasileiras referente aos reagentes para kits diagnósticos.

Reagentes para kits diagnósticos	2008	2009	2010	2011	2012
Investimentos em milhões de dólares	215	225	272	329	333

Fonte: adaptado de Landim et al. (2013).

De acordo com o *Global Data* de 2012, o mercado de diagnósticos *in vitro* no Brasil mobilizou cerca de US\$ 950 milhões em 2011. De acordo com a Câmara Brasileira de Diagnóstico Laboratorial, no Brasil, 88% desse mercado dedica-se à PD&I e produção de produtos para laboratórios clínicos, 11% para os testes diagnósticos utilizados nos bancos de sangue e apenas 1% concentra os esforços no desenvolvimento e fabricação de testes rápidos a serem utilizados no local de atendimento (POC) (LANDIM et al., 2013).

O Brasil já detém capacidade de P&D no campo de diagnóstico molecular. As principais iniciativas são recentes, a partir do ano 2000, e apresentam ainda um número restrito de projetos. Trata-se de uma área, historicamente pouco explorada, mas a comunidade científica já sinaliza que há a expectativa de os reagentes para diagnóstico molecular atingirem o estágio de produção de tecnologias, em âmbito nacional, no período de 2011-2015 e a fase de comercialização, em larga escala, entre 2016 e 2025. Frente a esse promissor cenário, o estudo prospectivo do setor de Biotecnologia, com o horizonte temporal de 2008 a 2025, destaca a PD&I e produção de reagentes e kits diagnósticos como uma prioridade da agenda nacional de desenvolvimento

tecnológico, É importante ressaltar que a P&D de métodos para diagnóstico molecular que contribuam para a reprodução animal e vegetal também são considerados como estratégicos para o setor de Biotecnologia em saúde (ABDI; CGEE, 2009a). O quadro abaixo apresenta as recomendações da agenda de desenvolvimento tecnológico.

Quadro 32 – Prioridades da agenda nacional de desenvolvimento tecnológico para a PD&I e produção relacionada a kits diagnósticos.

PD&I e Produção	Áreas da Biotecnologia associadas	Recomendações	Áreas de fronteira da Biotecnologia
Kits diagnósticos	Métodos diagnósticos e terapia molecular	<ul style="list-style-type: none"> • Desenvolvimento de metodologia de diagnóstico molecular de doenças degenerativas, neoplasias e doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. • Utilização de novas micro e nanoestruturas que permitam interação específica para o reconhecimento, diagnóstico, prevenção e tratamento, o que inclui o desenvolvimento de biossensores e nanossensores. 	<ul style="list-style-type: none"> • Genômica; • pós-genômica; • proteômica; • nanobiotecnologia; • células-tronco; • clonagem e expressão heteróloga de proteínas; • novas tecnologias em reprodução animal e vegetal; • função gênica; elementos regulatórios e terapia gênica; • engenharia tecidual; • bioinformática.

Fonte: adaptado de ABDI e CGEE (2009a).

Paiva (2009) acrescenta que as inovações incrementais fazem parte da evolução natural dos reagentes para diagnóstico, concentrando-se nos testes rápidos, moleculares e genéticos multiplex. Essas tecnologias são capazes de em uma única amostra detectar informações para diagnóstico ou prognóstico de várias enfermidades⁶⁶. No que se refere às inovações radicais, os testes genéticos aliados à incorporação da nanobiotecnologia nas plataformas diagnósticas parecem ser os campos mais promissores para o desenvolvimento de novos kits diagnósticos.

Landim et al. (2013) enfatiza que as principais oportunidades para o Brasil na área de kits diagnósticos são os reagentes para testes rápidos desenvolvidos e fabricados nacionalmente. Sua oferta pode contribuir para a ampliação do acesso da população à atenção à saúde, frente às dimensões continentais do país e à crescente demanda por diagnósticos fora dos grandes centros urbanos. Os testes rápidos são portáteis, de fácil utilização e não necessitam de conhecimento específico ou infraestrutura complexa para aplicação. Os reagentes para testes rápidos do tipo POC foram considerados prioritários para o setor, principalmente em função das menores barreiras de entrada e da possibilidade de ampliação do acesso da população à saúde.

Segundo esse autor, as empresas nacionais na indústria de diagnósticos *in vitro* são, em sua maioria, de pequeno e médio porte, e suas atividades restringem-se ao desenvolvimento e à venda de reagentes para utilização em equipamentos fabricados pelas grandes empresas. Gadelha e Maldonado (2008) também concordam com esse argumento e destacam que a maioria das empresas sediadas no país especializou-se nas etapas finais do processo de manufatura dos kits para diagnóstico. Em geral, as empresas nacionais limitam-se ainda às atividades de montagem, embalagem e distribuição desses produtos.

A geração de inovação de kits diagnósticos pode ser potencializada, portanto, ao internalizar no país as tecnologias para a P&D e produção de reagentes de testes de maior valor agregado, como a detecção de marcadores tumorais e testes de biologia molecular. Estes últimos já representam cerca de 10% do mercado global do setor de diagnósticos *in vitro*. Há a expectativa de que mais testes sejam lançados nos próximos anos em função da consolidação

⁶⁶ O teste Elisa encontra-se na 4ª geração de desenvolvimento, demonstrando a evolução de uma mesma plataforma tecnológica e a substituição dos produtos em função da maior sensibilidade e especificidade de cada. O mesmo movimento de aprimoramento ocorre com as tecnologias moleculares, tais como do PCR convencional para o PCR *real time multiplex* que consegue diagnosticar mais de uma doença-alvo, assim como dos testes rápidos para os testes rápidos *multiplex*. É importante destacar que o avanço das tecnologias moleculares e dos testes de Elisa é acompanhado pelo desenvolvimento de componentes microeletrônicos, cujas atividades de P&D são desempenhadas pela indústria de equipamentos e materiais para a saúde (PAIVA, 2009).

da biologia molecular como plataforma biotecnológica e como ferramenta para a medicina personalizada (LANDIM et al., 2013).

Com relação às doenças-alvo que têm despertado o interesse das empresas desse setor no país, Paiva (2009) afirma que os fabricantes nacionais são, em sua maioria, de pequeno e médio porte, e têm concentrado seus investimentos no desenvolvimento ou aprimoramento de testes para as seguintes enfermidades: hepatite B e C; HIV; sífilis; toxoplasmose; doença de Chagas; dengue; rubéola; toxoplasmose; e herpes simples. Os kits para diagnóstico da malária e do vírus T-linfotrópico humano (HTLV) têm despertado pouco interesse das indústrias nacionais. No entanto, são enfermidades cujo teste diagnóstico é obrigatório na triagem sanguínea de doadores.

De acordo com esse autor, os produtores nacionais de kits diagnóstico têm buscado se especializar em segmentos de menor concorrência, tais como testes rápidos para detecção de HIV; de herpes simples; de rubéola; de toxoplasmose; e os testes de gravidez. Nesse contexto, Landim et al. (2013) enfatizam que a atuação do CEIS nacional tem se dedicado ao desenvolvimento de reagentes mais simples, utilizados nos testes Elisa e PCR (LANDIM et al., 2013).

De acordo com o Plano Nacional de Saúde 2012-2015, os testes para diagnóstico laboratorial e os testes rápidos são estratégicos para o SUS, cuja demanda de serviços diagnósticos tem se ampliado na rede. No ano de 2010, segundo os registros do Departamento de Informática do SUS (Datusus), foram realizados 471.198.569 procedimentos diagnósticos, entre os diagnósticos laboratoriais, os métodos diagnósticos por especialidade médica e os exames da medicina nuclear. Mesmo que os dados utilizados pela gestão em saúde ainda estejam agregados, constata-se um número crescente de procedimentos diagnósticos no SUS, conforme a tabela a seguir.

Tabela 25 – Número de procedimentos de diagnósticos laboratoriais, de métodos diagnósticos por especialidade médica e exames da medicina nuclear *in vivo*.

Ano	2008	2009	2010
Total do Brasil (SUS)	383.414.001	426.121.230	471.198.569

Fonte: Datusus 2010, adaptado de Brasil (2011a).

Esse cenário aponta a necessidade da rede de serviços em ter acesso às tecnologias custo-efetivas produzidas pelo segmento de diagnóstico *in vitro*. Para lidar com esse desafio, o avanço científico, tecnológico e da base produtiva do setor de diagnóstico *in vitro*, especificamente de kits diagnósticos, tem sido definido como prioridade nas distintas instâncias participativas do SUS, conforme avaliação realizada sobre a base normativa consultada neste estudo. Desde 2004, há um esforço dos gestores, profissionais da saúde e usuários dos serviços para incluir recomendações relacionadas aos kits diagnósticos nas políticas, programas e projetos do SUS, conforme quadro a seguir.

Quadro 33 – Prioridades relacionadas à PD&I e produção de kits diagnósticos vigentes no SUS de 2004 a 2012.

Instrumentos de Política do SUS	Kits diagnósticos prioritários para o SUS
Relatório final da 12ª Conferência Nacional de Saúde	- Fortalecimento do CEIS no setor de kits diagnósticos.
Plano Nacional de Saúde 2004-2007	- Fortalecimento de parcerias para o desenvolvimento e a fabricação de kits diagnósticos para HIV, HPV, sífilis, hepatites e outras DST.
Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde	<ul style="list-style-type: none"> - Novos métodos de diagnóstico para as doenças transmissíveis, em especial, os testes rápidos para diagnóstico precoce (doenças negligenciadas, leptospirose, HIV, hepatites virais, <i>Streptococcus beta hemolítico</i>). - Expressão de proteínas virais recombinantes em sistemas heterólogos como leveduras, baculovírus e possivelmente células vegetais, entre outros, para utilização nos kits de diagnóstico para dengue. - Desenvolvimento de métodos de bioinformática para uso nos testes diagnósticos de arbovirose e robovirose. - Desenvolvimento de kits básicos para diagnóstico para doença falciforme - Desenvolvimento de métodos de diagnóstico de neoplasias; de hemopatias; e das doenças não transmissíveis (hipertensão, diabetes mellitus; obesidade; doenças cerebrovasculares, doença arterial coronariana e doença arterial periférica). - P&D em técnicas de biologia molecular para diagnóstico e testagem sorológica. - Desenvolvimento de novos métodos diagnósticos, com aplicações dos avanços da bioengenharia, terapia celular e gênica. - Avaliação de custo-efetividade e de desempenho de kits diagnósticos.
Relatório final da 13ª Conferência Nacional de Saúde	<ul style="list-style-type: none"> - Indução da produção de kits diagnósticos para atender as prioridades nacionais e do SUS. - Produção, distribuição e utilização do teste da ‘captura híbrida’, para fazer o diagnóstico do HPV.
Plano Nacional de Saúde 2008-2011	<ul style="list-style-type: none"> - Ampliar o investimento público e privado em insumos diagnósticos para doenças negligenciadas. - Desenvolver e disponibilizar na rede de serviços do SUS métodos diagnósticos para detecção de doenças negligenciadas e câncer.
Portaria GM/MS nº.978 de 2008	- P&D e produção de dispositivos diagnósticos, prognósticos para doenças virais, neoplasias e negligenciadas.
Portaria GM/MS nº. 1.284 de 2010	- P&D e produção de produtos para diagnóstico de uso <i>in vitro</i> para a detecção das seguintes doenças: HIV/Aids; botulismo; dengue; difteria; doença de Chagas aguda; febre do Nilo ocidental; febre maculosa brasileira; hanseníase; hantavírus; hepatites; influenza; leishmaniose; malária; e tuberculose.
Agenda de Pesquisas Estratégicas para o Sistema de Saúde1	<ul style="list-style-type: none"> - Desenvolvimento de testes rápidos de diagnósticos para tuberculose e validação de testes produzidos em outros países. - Desenvolvimento de kits diagnósticos para detecção de doenças genéticas e câncer. - Identificação e tipagem de patógenos (sorotipos, genótipos e sua relação com carga infecciosa, virulência e patogenicidade) para desenvolvimento de kits diagnósticos. - Avaliação das tendências tecnológicas e econômicas na área de diagnóstico de doenças crônico-degenerativas.
Plano Nacional de Saúde 2012- 2015	<ul style="list-style-type: none"> - P&D e produção de dois produtos para diagnóstico em oncologia (não há a especificação das tecnologias). - Produção e acesso de kits diagnósticos para detecção HIV; hepatites; das doenças negligenciadas; câncer; exposição a substâncias químicas; e para realização do teste do pezinho.

Fontes: Brasil (2004a, 2004b, 2008a, 2008b, 2008c, 2009a, 2010b, 2011a, 2011b). Elaboração própria.

Ao comparar as prioridades internacionais às do SUS para a PD&I e produção de kits diagnósticos, verifica-se que apenas as doenças diarreicas e a doença respiratória aguda do trato inferior não estão contempladas entre as recomendações expressas nos instrumentos de políticas do SUS. Com relação aos interesses do setor privado identificados por Paiva (2009), verifica-se uma convergência com as prioridades do SUS. Entretanto, a agenda nacional sanitária apresenta um espectro amplo de doenças que demandam o desenvolvimento ou aprimoramento de kits diagnósticos, que não estão listadas entre as enfermidades que têm despertado o interesse do setor privado envolvido com o segmento de diagnóstico *in vitro* no Brasil.

É importante considerar uma característica do fomento científico e tecnológico de testes diagnósticos no Brasil que é a forte inter-relação entre os segmentos de hemoderivados e o desenvolvimento de kits diagnósticos. Entre outros fatores, isso ocorre devido à responsabilidade do Estado de garantir a segurança e a qualidade das transfusões sanguíneas realizadas no país. A Política Nacional de Sangue e Hemoderivados, desde sua formulação em 2001, tem impulsionado, assim, a P&D de reagentes para diagnóstico, pois o sangue doado é submetido a testes, a fim de detectar e prevenir a transmissão de diversas doenças, tais como: sífilis, chagas, hepatite B e C, HIV/Aids, HTLV, malária, entre outras. Os reagentes para esses testes são fabricados por rota biotecnológica, correspondendo a um nicho estratégico para a entrada de empresas no mercado brasileiro, no qual o SUS apresenta um forte poder de compra (AMORIM FILHO, 2013; GADELHA; MALDONADO, 2008).

O Ministério da Saúde publicou a Portaria GM/MS nº. 262, em 2002, definindo critérios e prazos para a introdução do kit de diagnóstico molecular, conhecido como testes de amplificação e de detecção de ácidos nucleicos (NAT) para a detecção de HIV e do vírus da hepatite C (HCV), em complementação aos testes sorológicos realizados na hemorrede pública⁶⁷. O principal objetivo era aprimorar o controle de qualidade e a segurança nos procedimentos transfusionais no SUS, que coletava cerca de três milhões de doações de sangue no país nesse período. Em seguida, foi publicada a Portaria GM/MS nº. 1.407, em 2002, que

⁶⁷ A metodologia de diagnóstico molecular utilizada é a PCR em tempo real no formato triplex (detecção de HIV, HCV e calibrador interno na mesma reação). O diferencial deste produto, comparado com os testes moleculares comercializados no Brasil, é o processamento da partícula calibradora, que procede o controle interno em cada reação que valida individualmente todas as etapas metodológicas, cuja tecnologia é de propriedade patentária da Fiocruz. Trata-se do desenvolvimento de um teste de ácido nucleico para triagem de vírus HIV e da hepatite C, em reação multiplex (três alvos em uma única determinação) com alta sensibilidade. Esta sensibilidade, baseada na amplificação de sequências genômicas destes vírus pela técnica de PCR em tempo real, permite diminuir a janela de detecção dos vírus em doadores de sangue pelos testes sorológicos (Elisa anticorpo ou testes Elisa combinados), diminuindo o risco residual transfusional para estes patógenos. No caso da hepatite C, o teste é capaz de reduzir os riscos da janela imunológica de 60 dias para 11 dias. A redução, quando se trata de HIV, é de 19-22 dias para 10 dias (KRIEGER et al., 2013).

estendia em seis meses o prazo para que o teste NAT HIV e HCV fosse introduzido no SUS. Ainda sem sucesso na implementação desse marco regulatório, a Portaria GM/MS nº. 79, de 2003, prorrogou, por mais 12 meses, o prazo para incorporação desse teste diagnóstico no SUS (KRIEGER et al., 2013). Em 2004, a Portaria GM/MS nº. 112, de 2003, revoga a Portaria nº. 79 e passa a dispor sobre as etapas de implantação do teste NAT HIV e HCV na hemorrede do SUS, a fim de aprimorar a triagem laboratorial dos doadores de sangue e diminuir o período de janela imunológica (BRASIL, 2004e).

No Brasil, os esforços direcionados para a formulação de marcos regulatórios não conseguiram, nesse momento, induzir a introdução do teste diagnóstico molecular NAT no SUS, pois não havia condições de mercado que pudessem atender a demanda nacional. A oferta mundial do produto era escassa, os fornecedores internacionais não tinham seus produtos registrados no Brasil, assim como os preços eram inviáveis à incorporação desse teste no SUS. Os laboratórios nacionais também não apresentavam capacidade instalada, tecnologias, infraestrutura, nem experiência necessária para produzi-lo na escala industrial necessária (KRIEGER et al., 2013).

Frente a esse cenário, a coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde da SAS/MS liderou a indução do fomento científico e tecnológico para a P&D desse método diagnóstico nos centros de pesquisa do país. Em 2005, Bio-Manguinhos/Fiocruz, em parceria com a UFRJ e o Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP), iniciaram o projeto NAT. Este tornou-se um exemplo de indução estratégica à P&D na área de reagentes diagnósticos, de modo a atender às prioridades da agenda sanitária nacional, afirmam esses autores.

A transferência tecnológica realizada, por meio de parcerias com empresas internacionais; a política pública de indução baseada no poder de compras do Estado; o empreendedorismo institucional dos grupos de pesquisa envolvidos; e a proteção do conhecimento gerado pela Fiocruz, por meio de patente, resultou no projeto de nacionalização do teste NAT HIV/HCV. Esse movimento consolidou a capacidade científica e produtiva para fabricação dessa tecnologia, mobilizando a infraestrutura disponível no CEIS nacional, fortalecendo-o para desenvolvimento de outros kits diagnósticos de interesse para o SUS (KRIEGER et al., 2013).

Principalmente, devido à constância do investimento governamental no fomento à P&D, em 27 de dezembro de 2010, ocorreu o lançamento do Kit NAT HIV/HCV no país, com a aprovação do registro pela Anvisa. Esse resultado favorável é fruto do esforço coletivo

governamental que ao longo dos anos foi mobilizando um conjunto de atores, com destaque para a Sctie/MS; a Coordenação de Sangue/MS; a Hemobrás; a Tecpar; a Anvisa; a Fiocruz; e o IBMP, afirmam esses autores. Essa tecnologia passou a compor o elenco de prioridades da agenda governamental, cuja implementação na hemorrede do SUS foi incluída na programação do PPA 2012-2015 (BRASIL, 2014). Em 2014, Bio-Manguinhos conseguiu aprimorar o kit NAT HIV e HCV, o qual passou a incorporar também um novo alvo, o vírus da hepatite B (HBV). Esse avanço permite um aumento da segurança transfusional, cuja a janela imunológica passa a ser de 10 a 12 dias (FIOCRUZ, 2012).

Observa-se com o caso do NAT HIV e HCV que, em um intervalo de tempo de 9 anos (2001 a 2010), conseguiu-se realizar fases estratégicas para o desenvolvimento de um kit diagnóstico prioritário ao SUS, abrangendo desde a formulação de política pública, no caso a Política Nacional do Sangue; até o lançamento do produto a ser incorporado na rede de serviços de saúde. Essa experiência corrobora com as afirmações de Landim et al. (2013), Paiva (2009) e Gadelha e Maldonado (2008) sobre a maior rapidez para o desenvolvimento de testes diagnósticos, em comparação com outros produtos, como vacinas e biofármacos, que podem perdurar de 10 a 15 anos na etapa de P&D.

Paralelamente a esse movimento de nacionalização do teste NAT HIV/HCV, em 2006, a Finep promoveu o fomento de 18 projetos de inovação em produtos terapêuticos e diagnósticos, a serem desenvolvidos por meio de cooperação entre centros de pesquisa e empresas. Foram investidos um montante total de R\$ 65,2 milhões, dos quais R\$ 32,6 milhões eram provenientes do Fundo Nacional de Saúde (FNS) e R\$ 36,6 milhões de reais dos fundos setoriais de saúde e infraestrutura (PAIVA, 2009). Esse autor, no entanto, não aborda em sua análise a área técnica do MS que participou como responsável pela alocação desses recursos do FNS.

Outro avanço em prol do fortalecimento da P&D de kits diagnósticos consistiu na inclusão dessa tecnologia como uma das prioridades do Plano Nacional de C&T para o período de 2007 a 2010. O principal objetivo era a substituição de importações, por meio do desenvolvimento e produção nacional dos métodos diagnósticos enzimáticos; dos reagentes para diagnóstico molecular; e dos testes rápidos direcionados para doenças negligenciadas ou enfermidades de alto impacto econômico para o SUS (PAIVA, 2009).

Em 2008, a Finep lançou um edital de subvenção econômica para apoiar a P&D de reagentes para diagnóstico em empresas. Nessa iniciativa, três indústrias tiveram seus projetos aprovados, beneficiando-se com as seguintes quantias: *Katal* Biotecnológica com R\$

1.518.610,42; *Labtest* com R\$ 1.066.546,44; e *Hygeia* R\$ 1.232.600,00 (PAIVA, 2009). Nesse mesmo ano, o MCTI lançou o Programa de INCT, em 2008, que também estimulou o avanço científico e tecnológico na área de kit diagnóstico em vários INCT. Esse esforço governamental resultou também na implantação do INCT para diagnóstico em saúde pública, cujo foco se concentra nessa tecnologia.

O INCT para diagnóstico em saúde pública mobiliza a cooperação entre IBMP, Bio-Manguinhos/Fiocruz, TECPAR, UFPR, UTFP, UFRGS e UFSC. Como resposta a essa indução governamental, este INCT desenvolveu um teste rápido para diagnóstico (imunoensaio) que pode ser aplicado para a detecção de várias doenças (KRIEGER et al., 2013). Esses autores, entretanto, não especificam as doenças-alvo desse kit diagnóstico desenvolvido.

O INCT para diagnóstico em saúde pública tem se dedicado, com apoio financeiro do MS e da Finep, também a outras demandas do SUS, tais como o desenvolvimento de teste molecular capaz de identificar, em menos de três horas, o agente etiológico causador da *sepsis*. Outro esforço refere-se ao desenvolvimento de testes moleculares e imunoensaios para as ações de vigilância epidemiológica. No cenário internacional, esse INCT contribui para o projeto Poditrop (*Point of Care Diagnostics for Tropical Diseases*), que tem o objetivo de desenvolver um dispositivo *point of care* para realizar diagnóstico molecular e imunológico, simultaneamente, de doenças negligenciadas. Esse projeto tem favorecido a conformação de uma rede internacional que envolve centros de pesquisa e empresas (KRIEGER et al., 2013).

Ainda com relação ao panorama nacional na área de kit diagnóstico, esses autores mencionam que estão em curso outros três projetos de P&D estratégicos para a agenda sanitária nacional. O primeiro trata-se de um teste automatizado para detecção de HIV, HCV, HBV e B19, a fim de disponibilizar à Hemobrás uma plataforma tecnológica com alto grau de automação, capaz de processar diariamente cerca de duas mil bolsas de plasma, com a sensibilidade e a especificidade preconizadas nas normas internacionais. O segundo projeto pretende desenvolver um teste NAT simplificado, em termos de automação. O terceiro projeto, com horizonte de médio prazo, tem por objetivo realizar o monitoramento tecnológico sobre novas metodologias para o teste molecular do sangue captado na hemorrede, a fim de identificar tecnologias emergentes e realizar potencial substituição tecnológica dos atuais testes moleculares.

Outro exemplo, de ação governamental em prol da redução da vulnerabilidade tecnológica do SUS consistiu no lançamento do kit nacional para diagnóstico da *influenza* H1N1, em 2010. Esse projeto foi desenvolvido por meio da parceria entre Bio-

Manguinhos/Fiocruz, Instituto Carlos Chagas/Fiocruz e Tecpar. Contou com um investimento do governo federal na ordem de R\$ 3,36 milhões. Essa tecnologia é, aproximadamente, 55% mais barata que os insumos anteriormente comprados por meio das importações (BRASIL, 2011a; FIOCRUZ, 2010).

O cenário apresentado acima contextualiza os avanços alcançados no desenvolvimento de kits diagnósticos, principalmente por meio da atenção técnica, política e financeira do Estado. Entre essas, destacam-se também as contribuições da PNCTIS, por meio dos editais temáticos nacionais e contratações diretas, que beneficiaram 47 projetos de P&D relacionados a testes de diagnóstico *in vitro*, investindo um total de R\$ 29.409.593,65, no período de 2004 a 2012. Desse montante, R\$ 18.925.325,32 eram recursos provenientes do Decit e R\$ 10.484.268,23 dos parceiros, que foram os fundos setoriais de saúde (CT-Saúde e CT-Infra); a SVS/MS; a SAS/MS; e a CGPAN/MS, conforme o Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e a base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).

As unidades da Fiocruz foram as instituições mais beneficiadas nessas iniciativas ao possuir 12 projetos aprovados que receberam R\$ 8.046.280,18. Com relação à avaliação do processo de indução do total de 47 projetos relacionados a reagentes e kits diagnósticos, foram realizadas 5 contratações diretas que mobilizaram um total de R\$ 9.638.028,00. Enquanto o mecanismo de fomento nacional financiou R\$ 19.771.565,65 para a execução de 42 atividades de P&D aprovadas em 14 editais temáticos lançados entre 2004 e 2012, segundo as bases de dados consultadas neste estudo (BRASIL, 2013a, 2014a).

O edital de ‘Fármacos, medicamentos, insumos, equipamentos e kits diagnósticos’, publicado em 2006, foi o que alocou a maior quantia para o desenvolvimento de testes diagnósticos, investindo R\$ 7.387.775,00 em 5 projetos. Por outro lado, o edital de ‘Doenças negligenciadas’ de 2008 foi o que mais aprovou projetos de P&D relacionados a kits diagnósticos, com 11 propostas beneficiadas que receberam um financiamento público, na ordem de R\$ 1.933.436,55. Entretanto, o edital do Programa INCT foi o que apresentou o investimento de maior envergadura por projeto, beneficiando com R\$ 4.792.362,00 o projeto submetido pelo INCT para Diagnóstico em Saúde Pública. A tabela a seguir apresenta os dados detalhados sobre os editais temáticos nacionais que contemplaram projetos relacionados a kits para diagnóstico *in vitro* (BRASIL, 2013a, 2014a).

Tabela 26 – Distribuição dos editais temáticos lançados pelo Decit/Scie/MS e parceiros no período de 2004 a 2012, que aprovaram atividades de P&D relacionadas a kits diagnósticos, segundo o total de investimento em Reais e o número de projetos.

Editais temáticos nacionais	Investimentos em Reais	Nº. de projetos
Hantavirose e outras viroses causadas por vírus de RNA encapsulado (2004)	620.565,00	6
Alimentação e nutrição (2004)	120.000,00	2
Violência, acidentes e traumas (2004)	49.354,00	1
Alimentação, nutrição e promoção da alimentação e modos de vida saudáveis (2005)	40.000,00	1
Hanseníase (2005)	80.000,00	1
Neoplasia (2005)	260.000,00	2
Doenças negligenciadas (2006)	1.304.914,9	4
Renorbio (2006)	1.314.298,2	3
Fármacos, medicamentos, insumos, equipamentos e kits diagnósticos (2006)	7.387.775,00	5
Genética clínica (2006)	1.081.000,00	3
Doenças negligenciadas (2008)	1.933.436,55	11
INCT (2008)	4.792.362,00	1
Pesquisa translacional em terapia celular (2012)	579.000,00	1
Doenças negligenciadas (2012)	208.860,00	1
Total	19.771.565,65	42

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).
Elaboração própria.

Do total de 47 projetos de P&D de testes diagnósticos *in vitro*, aprovados pelo Decit e parceiros de 2004 a 2012, 16 dedicaram-se exclusivamente ao avanço científico e tecnológico dos métodos de detecção de doenças negligenciadas. Esses projetos mobilizaram um total de R\$ 2.764.058,51. Foram identificados outros três projetos aprovados que também estão relacionados à P&D de testes diagnósticos para as doenças negligenciadas. Entretanto, esses projetos contemplam na mesma proposta o avanço científico e tecnológico de kits diagnósticos para a detecção de outras enfermidades também prioritárias para a agenda nacional sanitária, o HIV/Aids e as hepatites (BRASIL, 2013a, 2014a).

Especificamente sobre essas duas enfermidades, vale ressaltar que apenas foram financiadas duas atividades de P&D para testes diagnósticos de HIV, ao passo que cinco projetos estão relacionados a métodos de detecção dos vírus das hepatites. Além disso, constatou-se que as ações do Decit também contribuíram para a atividade de P&D do kit diagnóstico de *influenza* H1N1 conduzida pela Fiocruz, de acordo com as bases de dados consultadas. A tabela a seguir apresenta os resultados da indução avaliada relacionados à P&D

de testes diagnósticos para outras doenças transmissíveis (BRASIL, 2013a, 2014a; FIOCRUZ,2010).

Tabela 27 – Distribuição das atividades de P&D relacionadas a kits diagnósticos para as doenças transmissíveis, segundo investimentos em Reais e número de projetos aprovados, resultante da indução do Decit/Scie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais, lançados no período de 2004 a 2012.

Doenças transmissíveis: alvos por atividade de P&D	Investimentos em Reais	Nº. de projetos
Doenças negligenciadas (exclusivamente)	2.764.058,51	16
Tuberculose e hepatite	1.697.730,00	1
Dengue e hepatite	803.720,00	1
HIV, hepatite C (HCV), leishmaniose, malária	191.7540,00	1
HIV e hepatites	5.991.068,00	2
Hepatites (exclusivamente)	190.000,00	2
<i>Influenza</i> (H1N1)	1.547.700,00	1
Hantavirose	143.000,00	2
Sarampo (exclusivamente)	184.250,00	1
Sarampo e herpes vírus tipo 6	103.315,00	1
Leptospirose	490.800,00	1
Doenças infecciosas	2.039.520,00	1

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014).
Elaboração própria.

Com relação às 16 atividades de P&D de kits diagnósticos exclusivamente direcionadas para as doenças negligenciadas, constatou-se que a maior quantia de investimentos direcionou-se para o desenvolvimento de testes diagnósticos para a leishmaniose, com R\$ 613.191,68. Por outro lado, a P&D relacionada a testes diagnósticos para tuberculose apresentaram o maior número de projetos aprovados, com 5 propostas que foram contempladas com um total de R\$ 484.894,25 (BRASIL, 2013a, 2014a). A tabela abaixo apresenta o resultado da indução avaliada para a P&D de kits diagnósticos por doenças negligenciada.

Tabela 28 – Distribuição das atividades de P&D relacionadas a kits diagnósticos específicas para as doenças negligenciadas, segundo investimentos em Reais e número de projetos aprovados, resultante da indução do Decit/Sctie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais, lançados no período de 2004 a 2012.

Doenças negligenciadas	Investimentos em Reais	Nº. de projetos
Dengue	208.860,00	1
Doença de Chagas	232.364,90	1
Esquistossomose	303.166,24	1
Hanseníase	80.000,00	1
Leishmaniose	613.191,68	3
Malária	281.600,00	2
Tuberculose	484.894,25	5
Duas ou mais doenças negligenciadas	559.981,44	2
Total	2.764.058,51	16

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).
Elaboração própria.

A PNCTIS também contribuiu para a P&D de kits diagnósticos para a detecção de doenças não transmissíveis, cujo investimento foi superior ao destinado às doenças negligenciadas, pois mobilizou um total de R\$ 3.005.000,00 para apenas sete projetos, de acordo com as bases de dados consultadas. Entretanto, não foram identificadas atividades de P&D relacionadas a testes de diagnóstico *in vitro* para a doença de *Parkinson* nem o *Alzheimer*, como recomendado no estudo prospectivo para a área de Biotecnologia, promovido pela ABDI e CGEE (2009a). Nesse contexto, recomenda-se que seja realizada uma mobilização da comunidade científica envolvida com essas áreas de P&D e que, em iniciativas futuras, o Decit reforce a indução com linhas de pesquisa específicas nos editais temáticos nacionais para a P&D relacionada a reagentes e kits diagnósticos direcionados a essas enfermidades.

Tabela 29 - Distribuição das atividades de P&D relacionadas a kits diagnósticos específicas para as doenças não transmissíveis, segundo investimentos em Reais e número de projetos aprovados, resultante da indução do Decit/Scie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais, lançados no período de 2004 a 2012.

Doenças não transmissíveis	Investimentos em Reais	Nº. de projetos
Doenças neurológicas e esquizofrenia	2.289.000,00	3
Câncer	676.000,00	3
Doença celíaca	40.000,00	1
Total	3.005.000,00	7

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a).
Elaboração própria.

Os 47 projetos de P&D relacionados a kits diagnósticos, apoiados pelo Decit, também foram categorizados por tipo de tecnologia utilizada no método diagnóstico e a doença-alvo a ser detectada, conforme o quadro a seguir. Com base nas prioridades apresentadas ao longo deste capítulo para o desenvolvimento de testes de diagnóstico *in vitro* no país, verificou-se que os testes rápidos; o NAT HIV e HCV; os biossensores e os nanossensores foram contemplados como alvo principal das atividades de P&D avaliadas. Entre essas tecnologias, é interessante a constatação de que a PNCTIS promoveu um investimento de R\$ 6.510.922,91 em testes rápidos. Além disso, participou do financiamento do projeto de desenvolvimento do NAT HIV e HCV, cujo coordenador da pesquisa era de Bio-Manguinhos. Outros métodos como os testes de diagnóstico molecular, por exemplo, também foram apoiados (BRASIL, 2013a, 2014a; CNPq, 2014).

Quadro 34 – Resultados da indução aos projetos de P&D relacionados a testes diagnósticos *in vitro*, classificado pelo tipo de tecnologia e doença-alvo a ser detectada, financiados pelo Decit/Scie/MS e parceiros, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais, lançados de 2004 a 2012.

Tipo de tecnologia para o teste diagnóstico e a doença alvo	Investimentos em Reais	Nº. de Projetos
1 – Teste rápido		
Leishmaniose	300.00,00	1
Leptospirose	490.800,00	1
Tuberculose	51.266,00	1
Não específica	5.938.856,91	1
Subtotal	6.510.922,91	4
2 – PCR em tempo real		
Hepatite B e C	100.000,00	1
Tuberculose	276.204,78	2
Subtotal	376.204,78	3
3 – NAT HIV e HCV		
Subtotal	4.510.568,00	1
4 – Biossensor		
Dengue, HPV, leishmaniose e malária	763.153,00	1
Dengue e leishmaniose canina	247.981,44	2
Subtotal	1.011.134,44	3
5 – Nanossensor		
Câncer de próstata	180.000,00	1
Câncer de mama, de cabeça, de pescoço e leucemia	80.000,00	1
Hanseníase	80.000,00	1
Subtotal	340.000,00	3

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a), base de dados gerencial interna do Decit (BRASIL, 2014a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

Esse cenário sinaliza a importância da cooperação entre universidades ou centros de pesquisa e empresas, para que os resultados dessas atividades de P&D possam alcançar a fase de produção e comercialização no Brasil, preferencialmente, com tecnologia nacional e a um custo acessível para o SUS. Gadelha e Maldonado (2008) afirmam que as PPP para desenvolvimento de produtos entre pequenas empresas e centros de pesquisa têm o potencial de facilitar a entrada da indústria nacional no nicho de mercado de reagentes para kits diagnósticos, inclusive nos polos de Biotecnologia. No entanto, esses autores destacam que os esforços relacionados a essas parcerias ainda apresentam pouco impacto na estrutura de produção nacional do setor de diagnóstico *in vitro* do CEIS.

Com relação à amostra avaliada, constatou-se que a indução que a PNCTIS promoveu envolveu 9 parcerias entre universidades ou centros de pesquisa e empresas, 12 redes de pesquisa e 5 INCTs. O quadro a seguir apresenta os resultados qualitativos referentes a essas parcerias e às 17 atividades de P&D que prosseguiram, principalmente, com o cofinanciamento das agências de fomento (BRASIL, 2013; CNPq, 2014).

Quadro 35 – Resultados qualitativos das atividades de P&D relacionadas a kits diagnósticos que prosseguiram e formaram parcerias, desde o ano de aprovação nas contratações diretas e nos editais temáticos nacionais, lançados de 2004 a 2012, pelo Decit/Scie/MS e parceiros.

Objeto principal da P&D	Ano	Parcerias e continuidade do financiamento
Três baculovírus recombinantes que expressem a proteína N do Hantavírus Araraquara para a utilização como antígeno em testes diagnósticos	2004	Coordenador tem experiência de cooperação em projeto de P&D com a empresa Simbios Biotecnologia em área relacionada.
Kit diagnóstico de hantavirose a partir de antígenos recombinantes em três sistemas de expressão heteróloga: <i>Escherichia coli</i> , <i>Pichia pastoris</i> e células animais.	2004	P&D cofinanciada pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos até 2007.
Análise genômica de amostras de casos de sarampo e de formas atenuadas da doença para o desenvolvimento de métodos de diagnóstico, utilizando a saliva como material para detecção de anticorpos e de antígenos e padronização de um teste para detecção de herpes vírus tipo 6.	2004	Parceria entre Fiocruz e Instituto Adolfo Lutz de São Paulo
Kit diagnóstico molecular para tuberculose resistente e para Hepatite C	2004	P&D prossegue com apoio via Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico e mobilizou recursos do Sigepe Fundo Paraná de 2005 a 2007.
Metodologia qualitativa de detecção de ácido nucleico de HIV e HCV (Hepatite C)	2004	P&D prossegue com o apoio da FAP-RS. Coordenador participa da <i>Red de Epidemiología Molecular de la Tuberculosis Multirresistente en Iberoamérica</i> e do INCT em Tuberculose.
Kit diagnóstico para hepatite C (HCV): Imunocromatografia, ELISA, Imunoblot e Luminex	2004	Coordenador tem experiência de parceria com a Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (Abifina), a <i>The Global Alliance for Vaccines and Immunization</i> (GAVI/ Suíça) e OMS.
Testes genéticos no atendimento de pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), por meio de três genes diretamente envolvidos no desenvolvimento diferencial do quadro séptico: (I) gene do receptor CD14 (5q23-31), (II) gene da síntese do óxido nítrico (eNOS, 7q35-36) e (III) gene da enzima conversora da angiotensina (ECA, 17q23)	2004	P&D mobiliza a cooperação entre PUC/RS, UnB e duas empresas privadas que trabalham com o desenvolvimento de kits diagnósticos: a Bioshop (Goiás) e a Intercientífica (São Paulo).
Nanossensores para detecção do Bacilo da Hanseníase, a partir da formação de matrizes poliméricas eletropolimerizadas, preparadas a partir de monômeros 4-amino-fenol e [4-(2-aminoetil)fenol], para a incorporação de biomoléculas (DNA, antígenos e/ou anticorpos)	2005	PPPP com as empresas Imunoscan, Diamed Latino America S.A. e Biogenetics Tecnologia Molecular Ltda. As empresas Imunoscan e Biogenetics durante o projeto estavam incubadas na Fundação Biomina. Essa atividade de P&D faz parte de um projeto maior de desenvolvimento de plataformas nanotecnológicas para o diagnóstico molecular e imunológico de doenças parasitárias e infecciosas humanas (malária, hanseníase, toxoplasmose, leishmaniose, doença de Chagas, hepatite C, HPV e dengue). Foi cofinanciada pelas empresas parceiras, Vallée-Matriz e Finep. Coordenador contou também com financiamento dos editais de 'Neoplasia', em 2005, e 'Doenças negligenciadas – 2006' para projetos relacionados.

Nanossensores, para detecção de potenciais alvos terapêuticos. O desenvolvimento de Nanossensores à base de DNA alvo para a detecção do gene PCA-DD3 e dos antígenos recombinantes selecionados para diagnóstico precoce do câncer de próstata. Plataformas para esses sensores são de micro e nanoesferas de látex	2005	PPP com as empresas Imunoscan, Diamed e Biogenetics. Desde 2003, coordenador é detentor de patente (PI-0303013-0) do método de uso do biomarcador de câncer de próstata. P&D segue com apoio via Fapemig, CNPq e Capes. Coordenador também contou com financiamento dos editais de 'Hanseníase', em 2005, e 'Doenças negligenciadas – 2006' para projetos relacionados.
Nanossensores para a identificação e a quantificação das proteínas (hnRNPK, SET, ZRF1, MARK3 e BRCA2), baseado na utilização de quimeras de cDNA-proteína e da enzima T7 RNA polimerase	2005	P&D prossegue com recursos da Fapesp e Finep. Coordenador colabora com a Rede Proteômica de São Paulo.
Biosensores, uso do sistema dipstick e sistema de medicação qualitativo e quantitativo, por meio de sistema digital	2006	Coordenador participa do INCT de Entomologia Molecular.
Testes rápidos imunocromatográficos para diagnóstico da leishmaniose humana e da leishmaniose canina	2006	PPP entre Fiocruz e a empresa Imunoscan e Engenharia Molecular Ltda. Coordenador participa de um projeto maior de desenvolvimento de plataformas nanotecnológicas para o diagnóstico molecular e imunológico de doenças parasitárias e infecciosas humanas (malária, hanseníase, toxoplasmose, leishmaniose, doença de Chagas, hepatite C, HPV e dengue) que ocorrem desde 2001 e conta com o financiamento da Imunoscan Engenharia Molecular Ltda., BioGenetics Tecnologia Molecular Ltda., Diamed Latino America S.A., Finep e Projetos e Vallée-Matriz.
Metodologias moleculares para detecção do genoma do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , incluindo possíveis polimorfismos, e para identificação de resistência de <i>M. tuberculosis</i> , por meio da análise de diferentes mRNAs de genes que têm o potencial de serem marcadores em teste de PCR em tempo real	2006	PPP entre Fepps/SES-RS e a empresa Biodevices Indústria e Comércio Ltda.
Desenvolvimento de método de detecção de veículo de inoculação alternativo ao uso da turfa para melhoramento do feijão-caupi, envolvendo microsimbionte (bactéria), macrossimbionte (planta) e polímeros	2006	Formação de uma rede de pesquisa para avaliação do protótipo de teste rápido. O currículo <i>lattes</i> do coordenador não especifica as instituições dessa rede.
Método de cultivo para diagnóstico e terapêutica molecular, crescimento e maturação de oócitos inclusos em folículos pré-antrais para produção de embriões caprinos	2006	P&D prossegue com apoio financeiro via Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa).
Kit diagnóstico para detecção de doenças infecciosas	2006	P&D mobiliza a cooperação entre a Fundação Valeparaibana de Ensino com a Nutricell Nutrientes Celulares e Tecnopec/ União Química Farmacêutica Nacional S.A. Prossegue com apoio via recursos do CNPq, Capes e Funcap.
Kits de testes moleculares para detecção e quantificação de agentes virais (Hepatite B, C e HV), baseados na tecnologia Re	2006	P&D decorre da PPP entre a Ulbra, Simbios Produtos Biotecnológicos Ltda., a Internacional Científica Ltda. e <i>Université Catholique Louvain</i> .
Desenvolvimento de testes rápidos e ensaioimunoensaios	2006	P&D prossegue, mas não há indicação das fontes de financiamento no currículo <i>lattes</i> do coordenador, o qual também apresenta experiência de PPP com a GSK para desenvolvimento de anti-inflamatórios para tratamento da dengue e infecção de

		<i>influenza A</i> ; com a Quibasa para o desenvolvimento de kits diagnósticos de dengue e hepatite C; com Pharmaxis para avaliação de inibidores de SSAO em modelos de fibrose pulmonar. Participa do INCT em dengue e da Rede Pronex em Dengue.
Diagnóstico de hemoglobinopatias	2006	Cofinanciado pela Fapesp.
Plataformas nanotecnológicas para o diagnóstico imunológico e/ou molecular de parasitos humanos.	2006	Parcerias entre o Ingeb, a <i>University of California</i> e a Imunoscan Engenharia Molecular Ltda.
Kit diagnóstico para identificação dos genes causadores das neuropatias periféricas hereditárias	2006	P&D cofinanciada e prossegue com recursos via Fapesp, CNPq e Capes.
PCR em tempo real para a detecção rápida de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistentes a rifampicina e/ou isoniazida	2008	Cofinanciado pelo Instituto Adolfo Lutz.
Diagnóstico parasitológico molecular e identificação do agente etiológico da leishmaniose tegumentar em áreas endêmicas do Brasil.	2008	P&D prossegue com apoio via Finep. Pretende-se capacitar a rede de saúde na aplicação dos ensaios padronizados, mas não há registros do alcance desse resultado no currículo <i>lattes</i> do coordenador, o qual participa da Rede de Centros de Recursos Biológicos para Avaliação da Conformidade de Material Biológico e da Modernização de Serviços Tecnológicos da Fiocruz no Rio de Janeiro e na Amazônia (citômica, recursos biológicos e gestão ambiental).
Diagnóstico molecular de casos de malária assintomática (citoaderência, anticorpos anti-PfEMP1 e antissuperfície da hemácia infectada e proteção em infecções naturais por <i>Plasmodium falciparum</i> e <i>Plasmodium vivax</i>)	2008	P&D realiza-se por meio de uma rede de laboratórios que mobiliza a cooperação entre Instituto de Ciências Biomédicas/USP, Unicamp e Instituto de Pesquisa em Patologias Tropicais de Rondônia (Ipepatro/Fiocruz). Prossegue com fundos via Fapesp e Fapeam.
Kits diagnósticos para o controle da malária, por meio da triagem para a deficiência da enzima G6PD	2008	Coordenador participa da Rede Paraense de Malária, não especifica instituições, nem fontes de financiamento.
Kit diagnóstico a base de antígenos recombinantes de amastigotas de <i>Leishmania chagasi</i> , capaz de discriminar anticorpos produzidos durante uma infecção canina dos induzidos por uma vacinação	2008	P&D prossegue com financiamento via Renorbio e CNPq. Também mobiliza a cooperação técnico-científica de Bio-Manguinhos. Coordenador participa da Renorbio e da Rede de Antígenos Recombinantes para Desenvolvimento de Vacinas e Métodos Diagnósticos (RedeAgR).
Testes imunoenzimáticos para o diagnóstico da tuberculose, uso de múltiplos antígenos micobacterianos de natureza lipídica e proteica recombinante produzidos no Brasil.	2008	P&D prossegue com recursos via Faperj e CNPq. Coordenador participou do Instituto do Milênio.
Diagnóstico sorológico para esquistossomose visando à detecção de infecções de baixa carga parasitária e controle de cura após quimioterapia	2008	P&D prossegue com financiamento da Fiocruz.
Kits diagnósticos para a tuberculose	2008	P&D prossegue com recursos da FAP-RS e CNPq.
Biossensores eletroquímicos para o diagnóstico de dengue e de leishmaniose canina utilizando anticorpos monoclonais e proteínas recombinantes	2008	Cooperação entre Universidade de Pernambuco (UPE), UECE e Fiocruz. Coordenador tem experiência de colaboração com o Laboratório LINS, Brasil e faz parte da Rede Nordeste para Produção de Biossensores e da Rede Nordeste para Diagnóstico em Saúde, que se dedica à prospecção e produção de biomoléculas naturais e

		recombinantes para desenvolvimento de dispositivos biossensores <i>point-of-care</i> , que envolve cinco universidades (UPE, UECE, UFC, Ufba, Unicamp), dois Hospitais (Instituto Materno Infantil de Pernambuco e Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco) e Fiocruz (unidades da Bahia e Pernambuco).
Teste rápido imunocromatográfico para o diagnóstico da tuberculose ativa	2008	Coordenador apresenta experiência de colaboração com a <i>Biodevices</i> Indústria e Comércio Ltda. do Brasil.
Kits diagnósticos na plataforma de microarranjos líquidos para aplicação em diagnóstico laboratorial; multitestes rápidos para diagnóstico em locais de tratamento; antígenos naturais e recombinantes para composição dos multitestes e testes rápidos; microesferas ativadas de poliestireno para aplicação nos testes de diagnóstico; dispositivos de leitura e interpretação de resultados de diagnósticos em microarranjos líquidos	2008	Interesse em estabelecer parcerias com empresas e promover a transferência tecnológica. Não foi encontrado no currículo <i>lattes</i> do coordenador registro do alcance desse resultado esperado.
Teste diagnóstico molecular do vírus <i>influenza</i> A (H1N1) pandêmico	2009	Interesse em realizar transferência tecnológica para os Laboratórios Nacionais de Saúde Pública (Lacens) realizarem a produção, com uma plataforma tecnológica semiautomática. Essa atividade de P&D contribuiu para a conformação da Rede de Diagnóstico Molecular e Vigilância Epidemiológica em Saúde.
Método <i>high content screening</i> para detecção de fármacos com potencial terapêutico para reverter os fenótipos identificados baseados na caracterização de mudanças atômicas, moleculares, celulares e no metabolismo oxidativo em progenitores neurais e neurônios diferenciados a partir de células-tronco de pluripotência induzida (iPS) derivadas de pacientes esquizofrênicos	2012	P&D mobiliza a cooperação entre Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ e outras instituições de pesquisa no Rio de Janeiro, São Paulo, Rio Grande do Sul e Rio Grande do Norte. Coordenador participa da Rede Internacional de Doações de Equipamentos Científicos para Países em Desenvolvimento da Fundação <i>Pew</i> e do INCT de Células-tronco. Prossegue com financiamento via Capes, Faperj e CNPq.
Técnicas moleculares e sorológicas na predição de fenótipos, utilizando antígenos de grupos sanguíneos para desenvolvimento de método diagnóstico que facilite a busca de doadores raros	2012	P&D prossegue com recursos via Capes e Associação Beneficente de Coleta de Sangue.
Diagnóstico molecular de doenças cerebrais, transmissão glutamatérgica e neuroproteção	2012	P&D pretende também mobilizar a implementação de uma rede de pesquisa em doenças cerebrais e estratégias de prevenção e tratamento. No entanto, não consta no currículo <i>lattes</i> do coordenador o alcance desse resultado.

Fonte: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq, 2014). Elaboração própria.

Para finalizar, os 47 projetos de P&D que compuseram a amostra avaliada desse setor resultaram em 924 trabalhos científicos publicados entre artigos científicos, dissertações de mestrado e teses de doutorado. Como produção tecnológica nas bases de dados consultadas foram identificados 21 pedidos de patentes relacionados aos objetos de P&D financiados pelo Decit e parceiros (BRASIL, 2013a; CNPq, 2014). O quadro a seguir apresenta os resultados qualitativos da produção tecnológica.

Quadro 36 – Resultados qualitativos da produção tecnológica decorrente dos projetos de P&D relacionados a testes diagnósticos *in vitro*, aprovados pelo Decit/Scie/MS e parceiros, nos editais nacionais temáticos lançados de 2004 a 2012.

Objeto principal da P&D	Ano	Produção tecnológica	Natureza da patente solicitada	País de registro da patente
Detecção de conteúdo proteico de híbridos, híbridos poliploides a partir de tratamento de híbridos atuais por colchicina para desenvolvimento de método de diagnóstico e seleção de clones da mandioca com alto teor proteico	2004	Registro de propriedade intelectual, modalidade ‘cultivar’. 1. Cultivar de mandioca UnB 110. 2011. 2. Cultivar da mandioca UnB 119. 2008. 3. Cultivar da mandioca ICB 300 Poliploide. 2007. ⁶⁸	-	-
Kit diagnóstico molecular para tuberculose resistente e para Hepatite C	2004	1. Patente (PI1003747), data de depósito: 16/07/2010, título: ‘Oligonucleotídeos úteis como sondas e método de detecção e/ou genotipagem de HCV’, INPI. 2. Produção sem registro de propriedade intelectual: ‘desenvolvimento e validação de novos métodos de diagnóstico para tuberculose e hepatite C’. 2010. 3. Implementação do laboratório de produção de imunorreagentes e técnicas moleculares para a detecção de toxinas e patógenos microbianos em alimentos e água.	Produto (1)	Brasil
Biosensores, uso do sistema <i>dipstick</i> e sistema de medicação qualitativo e quantitativo, por meio de sistema digital	2006	1. Patente (BR1020120232197), data de depósito: 14/9/2012, título: ‘Biossensor eletroquímico para a detecção específica de fluidos corporais’, INPI. 2. Patente (BR1020120062186), data de depósito: 20/3/2012, título: ‘Dispositivo eletrônico portátil para leitura e análise de sinais elétricos’, INPI.	Produtos (1, 2, 3, 4)	Brasil

⁶⁸ A Lei nº. 9.456 de 1997 regula o mecanismo de proteção de direito de propriedade intelectual denominado de cultivar. Nessa modalidade de proteção o foco consiste na variedade de qualquer gênero ou espécie vegetal superior que seja claramente distinguível de outras cultivares conhecidas por margem mínima de descritores, por sua denominação própria, que seja homogênea e estável quanto aos descritores, por meio de gerações sucessivas e seja de espécie passível de uso pelo complexo agroflorestal, descrita em publicação especializada disponível e acessível ao público, bem como a linhagem componente de híbridos. O pedido de proteção deve conter entre outras informações a espécie botânica, o nome da cultivar e a origem genética. A proteção da cultivar vigorará, a partir da data da concessão do Certificado Provisório de Proteção, pelo prazo de 15 anos, excetuadas as videiras, as árvores frutíferas, as árvores florestais e as árvores ornamentais, inclusive, em cada caso, o seu porta-enxerto, para as quais a duração será de 18 anos. O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento é o órgão competente pela proteção do cultivar (BRASIL, 1997).

		<p>3. Patente (PI11060620), data de depósito: 17/11/2011, título: ‘Biossensor eletroquímico para detecção específica de papilomavírus humano’, INPI.</p> <p>4. Patente (PI11027193), data de depósito: 03/6/2011, título: ‘Biossensor eletroquímico para detecção de ácidos nucleicos’, INPI.</p>		
Plataformas nanotecnológicas para o diagnóstico imunológico e/ou molecular de parasitos humanos	2006	<p>1. Patente (BR1020130130699), data de depósito: 27/5/2013, título: ‘Método, kit de imunodiagnóstico para leishmaniose visceral canina e vacina’, INPI.</p> <p>2. Patente (014070001558), data de depósito: 9/3/2007, título: ‘Peptídeos miméticos e motivos proteicos de antígenos do vírus da dengue e suas aplicações diagnósticas e terapêuticas’, INPI.</p> <p>3. Patente (PI014090003862), data de depósito: 21/8/2009, título: ‘Peptídeos recombinantes e motivos proteicos miméticos a antígenos de leishmania e suas aplicações’, INPI.</p> <p>4. Patente, data de depósito: 10/6/2010, título: ‘A universal electrochemistry platform for multiple and single disease diagnostics based on ceramic nanosensors’, United States Patent and Trademark Office.⁶⁹</p> <p>5. Patente, data de depósito: 07/1/2010, título: ‘A hand-held optical sensor platform for multiple pathogens field detection through a microcapillary sample holder-detector system’, INPI.</p> <p>6. Patente (PI0603590-6), data de depósito: 21/8/2006, título: ‘Métodos para imunoaglutinação em micro e nanoesferas de látex’, INPI.</p>	<p>Produto/Processos (1)</p> <p>Produtos (2, 3, 4 e 5)</p> <p>Processo (6)</p>	<p>Brasil (1, 2, 3, 5 e 6)</p> <p>EUA (4)</p>
Metodologias moleculares para detecção do genoma do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , incluindo possíveis polimorfismos, e para identificação de resistência de <i>M. tuberculosis</i> , por meio da análise de diferentes mRNAs de genes que têm o potencial de serem marcadores em teste de PCR em tempo real	2006	<p>1. Patente (PI09006125), data de depósito: 13/02/2009, título: ‘Método de diagnóstico para detecção de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>’, INPI.</p> <p>2. Patente (BR1020130018988), data de depósito: 25/01/2013, título: ‘Método para identificação de cepas resistentes de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e kits de diagnóstico/prognóstico de tuberculose’, INPI.</p> <p>3. Produto tecnológico sem registro de propriedade intelectual. Processos ou técnicas: ‘Validação de kit de diagnóstico de produto pré-comercial’. 2011.</p>	<p>Processos (1)</p> <p>Produto/Processo (2)</p>	Brasil
Desenvolvimento de teste rápido para o diagnóstico da leptospirose	2006	<p>1. Patente, título: ‘Proteins with repetitive Bacterial-Ig-Like (BIG) domains present in leptospira species’. 2012, INPI.</p>	<p>Produtos (1, 2 e 3)</p>	<p>Brasil (1) e</p> <p>EUA</p>

⁶⁹ Os pedidos de patente número 4 e 5 resultantes do projeto de P&D ‘Plataformas nanotecnológicas para o diagnóstico imunológico e/ou molecular de parasitos humanos’ não indicam o número de protocolo no escritório USPTO/EUA nem no INPI. Somente os números UC 2010-756 e UC 2010-422, respectivamente, que se referem ao registro interno na instituição responsável pelas solicitações, a Universidade da Califórnia. Essa foi parceira uma do Ingeb/Universidade Federal de Uberlândia beneficiada com o financiamento do Decit e parceiros.

		<p>2. Patente (US 8216594), data de depósito: 26/1/2012, título: ‘<i>Proteins with repetitive Bacterial-Ig-Like (BIG) domains present in leptospira species</i>’, USPTO.</p> <p>3. Patente. (US2013/0230903A1), data de depósito: 24/4/2013, título: ‘<i>Proteins with Repetitive Bacterial-IG-Like (BIG) domains present in leptospira species</i>’, USPTO.</p> <p>4. Produtos tecnológicos sem registro de propriedade intelectual: - Proteínas Lig A e Lig B (Leptospiral Ig like (lig) domains) para vacina e método diagnóstico. 2008. - Proteínas com domínios bacterianos repetitivos semelhante a Ig (Big) presentes em espécies de Leptopiras. 2010.</p>		(2 e 3)
Kit de detecção de sensibilidade a substâncias, utilizando o tecido ovariano e o desenvolvimento de método de cultivo para o diagnóstico, crescimento e maturação de oócitos inclusos em folículos pré-antrais para produção de embriões caprinos		<p>1. Patente (BR110145122), data de depósito: 19/04/2011, título: ‘Meio de preservação de tecido animal, processo de produção do meio e processo de preservação de tecido animal’, INPI.</p> <p>2. Patente (BR013110000347), data de depósito: 31/08/2011, título: ‘Processo de produção de ovário artificial e método e kit de detecção de sensibilidade a substâncias utilizando tecido ovariano’, INPI.</p>	Processo (1) e Produto/Processo (2)	Brasil (1 e 2)
Kit diagnóstico a base de antígenos recombinantes de amastigotas de <i>Leishmania chagasi</i> , capaz de discriminar anticorpos produzidos durante uma infecção canina dos induzidos por uma vacinação		Patente (PI0900961-2), data de depósito: 23/03/2010, título: "Uso de antígenos de leishmania em método diagnóstico, vacina e terapia para leishmaniose. INPI.	Processo	Brasil
Diagnóstico sorológico para esquistossomose visando à detecção de infecções de baixa carga parasitária e controle de cura após quimioterapia		<p>1. Patente (nº. 20070111032), título: ‘Dispositivo e método para diagnóstico parasitológico’. 2007. Não informa o local de registro.</p> <p>2. Patente (PI0803835-0). Aparelho e método para diagnóstico parasitológico da Esquistossomose mansoni. INPI.</p>	Produto/Processo (1 e 2)	Brasil (2) Não informa o local (1)

Fontes: Sistema Pesquisa Saúde (BRASIL, 2013a) e Plataforma *Lattes* (CNPq,2014). Elaboração própria.

Em síntese, o referencial teórico e os resultados apresentados neste capítulo também apontam os esforços governamentais para o avanço científico e tecnológico de reagentes para kits diagnósticos, bem como de novos testes para diagnóstico molecular baseados na genômica, proteômica e outras áreas de fronteira da Biotecnologia. O desenvolvimento dessas tecnologias é estratégico e promissor para o Brasil. É fundamental formular e implementar iniciativas governamentais que incentivem a articulação entre o setor de Biotecnologia e o de equipamentos e dispositivos para a saúde no âmbito do CEIS, tendo como perspectiva a consolidação do segmento de diagnóstico *in vitro*. Esse movimento pode contribuir para o fortalecimento da PD&I e da produção nacional e, conseqüente, incorporação de kits diagnósticos prioritários no SUS, que sejam mais custo-efetivos que os importados já disponíveis no mercado.

Considerações Finais

O Sistema Único de Saúde (SUS) tem se tornado um ator estratégico no fomento à pesquisa & desenvolvimento em saúde desde a aprovação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS) e da Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde (ANPPS), na II Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde realizada em 2004. O Ministério da Saúde (MS) tem financiado as 24 subagendas da ANPPS, por meio dos editais temáticos nacionais; das contratações diretas de instituições de pesquisa de excelência em áreas estratégicas; das chamadas públicas estaduais promovidas pelo Programa Pesquisa para o SUS; e da participação direta de hospitais filantrópicos no fomento científico e tecnológico, no marco do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (Proadi-SUS).

A tese elaborada com base na triangulação de métodos para a avaliação de políticas públicas constatou que os dez anos de implementação da PNCTIS têm sido bem sucedidos, promovendo o fomento a projetos de P&D, em geral com duração de dois anos cada. Além disso, tem apoiado a realização de capacitações; o desenvolvimento institucional do sistema nacional de ciência, tecnologia e inovação (CT&I), incluindo os comitês de ética em pesquisa; e o fortalecimento da infraestrutura científica e tecnológica no país, atendendo às distintas subagendas da ANPPS.

A pulverização dos recursos entre as diversas linhas de pesquisa pode ter contribuído para a fase inicial de implementação da PNCTIS ao mobilizar e articular a pluralidade de atores que conformam a rede nacional de política pública de CT&I, tais como: a comunidade científica; os gestores da saúde e de CT&I; representantes do setor empresarial; profissionais da saúde e usuários do SUS. Esses atores têm sido envolvidos desde o processo de definição de prioridades de pesquisa em saúde até a definição das tecnologias presentes no mercado que devem ser incorporadas aos programas, aos protocolos clínicos e às diretrizes terapêuticas do SUS.

Esse movimento favoreceu a institucionalização da gestão de CT&I na agenda sanitária nacional. Estimulou, intrasetorialmente, no setor saúde, o investimento ao desenvolvimento científico e tecnológico, envolvendo diferentes áreas técnicas do MS e secretarias estaduais de saúde, por exemplo. A inserção do MS como uma liderança na indução das atividades de P&D em saúde no país fortaleceu a capacidade de utilização de seu capital semente (*seed money*) na mobilização de recursos de parceiros externos para o fomento científico e tecnológico de áreas

de fronteira do conhecimento, que são estratégicas para o desenvolvimento do Brasil, como a Biotecnologia.

Este estudo abordou a complexidade e as contribuições da área de Biotecnologia em saúde que tem características específicas e dedica-se, por exemplo, ao uso de microrganismos, animais, plantas, células, polímeros, anticorpos, enzimas, hormônios, proteínas e genes, utilizando-os como insumos para a P&D e fabricação de produtos e processos biológicos. Esse setor apresenta uma alta dependência da pesquisa básica em biologia molecular, DNA recombinante e engenharia genética, assim como a realização de pesquisas pré-clínicas e clínicas, por exemplo. Trata-se de uma área que demanda um marco regulatório estruturado; incentivos governamentais; o investimento do setor empresarial que é o *locus* principal da inovação e produção. Além disso, a articulação entre universidade ou centros de pesquisa e empresas é fundamental, para que o conhecimento gerado resulte em biotecnologias disponíveis no mercado e acessíveis aos SUS.

O Brasil apresenta um marco regulatório formulado e instrumentos de políticas interssetoriais que incentivam o fortalecimento da P&D em biotecnologia em saúde. Há uma capacidade científica e tecnológica instalada no país para áreas consideradas como prioritárias, nacionalmente e internacionalmente, no campo da Biotecnologia em saúde. Entre essas destaca-se a atuação da comunidade científica nacional na realização de estratégicas atividades de P&D em terapia celular com o uso de células-tronco (CTs); biomateriais para a engenharia tecidual; kits diagnósticos; hemoderivados; vacinas; e outros biofármacos. Essas biotecnologias foram, portanto, selecionadas como categorias de análise deste estudo. Verificou-se que a PNCTIS tem contribuído para o investimento de estratégicos projetos de P&D sobre essas biotecnologias. Entretanto, a produção resultante do fomento realizado, por meio dos editais temáticos nacionais e das contratações diretas a centros de pesquisa, também se concentrou em publicação de trabalhos científicos, quando comparada aos produtos e processos tecnológicos gerados.

Outra característica do setor de Biotecnologia em saúde do país consiste no investimento que é prioritariamente público, com baixa participação das empresas privadas no fomento científico e tecnológico nesse campo e poucas parcerias entre universidade ou centros de pesquisa e empresas em andamento. Esse comportamento demonstra a relevância do papel do Estado como indutor de política científico-tecnológica, assim como produtor, por meio da estratégica e potencial atuação das empresas públicas no campo da Biotecnologia em saúde no país, como o caso de Biomanguinhos/Fiocruz e da Hemobrás, por exemplo.

Frente as características desse setor no Brasil, a avaliação realizada sinaliza que o incremento e continuidade dos recursos públicos, especialmente, para as empresas públicas e a promoção de parcerias entre universidades e centros de pesquisa com empresas públicas ou privadas pode promover o salto tecnológico da fase de P&D para a inovação de biotecnologias em saúde no país. Por outro lado, os cortes orçamentários e a pulverização dos investimentos públicos, como nos momentos de crise econômica, por exemplo, podem fragilizar o setor de Biotecnologia em saúde e ameaçar a institucionalização da PNCTIS na agenda governamental brasileira.

Frente a esse contexto, este estudo considera que a PNCTIS encontra-se em uma nova etapa. Esta atual fase de implementação necessita concentrar os esforços em setores estratégicos do CEIS, como a Biotecnologia, na perspectiva de reduzir a vulnerabilidade tecnológica do SUS. Os resultados deste estudo identificaram uma relevante contribuição da PNCTIS para a P&D de distintas biotecnologias, por meio de contratações diretas e editais temáticos nacionais promovidos no período de 2004 a 2012. Entre as biotecnologias, esses mecanismos de indução avaliados direcionaram a maior parcela dos recursos para projetos relacionados à terapia celular com o uso de células-tronco e aos biofármacos. No entanto, o financiamento ainda foi escasso para a demanda de investimentos que essas biotecnologias necessitam para transladar da fase de P&D à fase de comercialização.

Mesmo assim, a PNCTIS conseguiu mobilizar a comunidade científica nacional, envolvida com a área de Biotecnologia, para colaborar no avanço científico e tecnológico de intervenções diagnósticas, preventivas e terapêuticas de um conjunto de doenças transmissíveis e não transmissíveis que respondem pela carga de doenças do Brasil. O desenvolvimento e a produção dessas biotecnologias têm o potencial de aprimorar as ações de vigilância à saúde e a prestação de serviços na atenção à saúde na rede do SUS.

Ao longo da tese, são apresentados detalhadamente os resultados da alocação dos investimentos da PNCTIS com relação às prioridades governamentais para as biotecnologias avaliadas. No que se refere à terapia celular com o uso de CTs, constatou-se o financiamento de atividades de P&D que buscam aplicar essa biotecnologia na regeneração do tecido ósseo, cartilaginoso, cutâneo, endotelial, nervoso e neoplásico, assim como no tratamento de diabetes; doenças pulmonares; esclerose múltipla; acidente vascular cerebral (AVC); epilepsia; *Parkinson*; doença do enxerto contra o hospedeiro, relacionada aos transplantes; enfermidades oftalmológicas e auditivas; nefropatia; hepatopatias; e doenças cardiovasculares.

As atividades de P&D que utilizaram as CTs para a terapêutica de doenças cardíacas lideraram a mobilização de recursos dos editais temáticos nacionais lançados pelo Decit/Scite/MS e parceiros. Outro comportamento foi constatado ao se avaliar a enfermidade alvo por número de projetos aprovados no período de 2004 a 2012. Os que enfocaram as doenças relacionadas ao sistema nervoso predominaram em termos quantitativos, como também no número de produtos ou processos tecnológicos resultantes do investimento realizado.

Ao avaliar as atividades de P&D em biomateriais, verificou-se que a indução realizada pela PNCTIS, por meio do Decit/Scite/MS e parceiros, apoiou o desenvolvimento de biomateriais para realizar a bioengenharia de tecido celular ósseo, nervoso, cutâneo, cardiovascular e neoplásico. Os biomateriais utilizados para a bioengenharia de tecido celular ósseo, aplicados no tratamento de traumas, por exemplo, lideraram a mobilização de recursos e o quantitativo de projetos e a produção tecnológica resultante no período de 2004 a 2014.

Com relação ao investimento da PNCTIS no segmento de biofármacos, também conhecidos como biomedicamentos, a linha de P&D em 'biofármacos e biomarcadores baseados na genômica' liderou o quantitativo de projetos, a alocação de recursos e a produção científica e tecnológica resultante de 2004 a 2014. Foram financiadas também outras linhas de P&D do setor de biofármacos, tais como: nano e microssistemas de liberação controlada de fármacos e de medicamentos; bioinformática; e bioprospecção.

Os projetos de P&D em 'biofármacos e biomarcadores baseados na genômica' contemplaram as seguintes áreas prioritárias da agenda nacional sanitária, de acordo com os instrumentos de política do SUS avaliados: dengue; doença de Chagas; esquistossomose; hanseníase; leishmaniose; malária; tuberculose; câncer; *Alzheimer*; diabetes; anticorpos monoclonais; hormônio de crescimento; antiviral para a dengue; e imunossupressor. Entretanto, não foram identificados, nessa linha de P&D do setor de biofármacos, projetos sobre antipsicóticos, anticonvulsivantes, antirreumáticos, antiinflamatórios nem em DST/Aids. Temas que também são considerados como prioritários na agenda nacional sanitária. As doenças negligenciadas lideraram como o alvo de intervenção no quantitativo de projetos nessa linha de P&D. A doença de Chagas apresentou-se em 1ª posição, seguida da leishmaniose e da hanseníase, em 2º e 3º lugar, respectivamente.

A P&D de nano e microssistemas de liberação controlada de fármacos e de medicamentos contemplou como alvo terapêutico as seguintes enfermidades: leishmaniose; esquistossomose; tuberculose; doenças cardiovasculares; e câncer. Por sua vez, o financiamento

realizado à P&D de *softwares* e modelos computacionais com a aplicação da bioinformática para produção de biofármacos abordou a terapêutica do câncer de mama, da leishmaniose, da malária e de infecção por protozoários.

A aplicação da biodiversidade nas atividades de P&D em bioprospecção para biofármacos concentrou os investimentos do Decit/Scite/MS e parceiros nos seguintes alvos terapêuticos: leishmaniose; malária; esquistossomose; e câncer. Com relação às classes terapêuticas, os cicatrizantes, anti-inflamatórios, antitrombóticos, anticoagulantes, antibiótico, antiproliferativo, antioxidante, antiviral, anticonvulsivante, antineoplásico, anti-helmíntico e anti-hiperglicemiante receberam recursos públicos nas iniciativas de indução da PNCTIS avaliadas.

Com relação ao segmento de vacinas, as contratações diretas e os editais temáticos nacionais avaliados concentraram a alocação de investimentos para as doenças transmissíveis identificadas como de interesse sanitário do país, sendo as seguintes: vacinas veterinárias (antirrábica; antileishmaniose visceral canina e antipapilomatose cutânea bovina); vacina contra a leishmaniose visceral humana; a esquistossomose; a malária; a dengue; a leptospirose; a tuberculose; o HIV; o rotavírus; a *influenza*; a hepatite A; contra meningite meningocócica (sorogrupo B; sorogrupo C; sorogrupos B + C conjugada); e a pentavalente DTP/HB+Hib. Chamou a atenção também o financiamento da PNCTIS para o desenvolvimento de vacina para o câncer cervical, de pulmão, de ovário e melanoma.

Entre as doenças negligenciadas, a P&D de vacina contra a tuberculose foi a que recebeu a maior quantia de recursos financeiros. Entretanto, como relação ao quantitativo de projetos aprovados para uma determinada doença negligenciada, a leishmaniose liderou, especialmente para o desenvolvimento da vacina veterinária antileishmaniose canina.

Com relação aos hemoderivados, a PNCTIS, por meio das iniciativas avaliadas, concentrou o investimento no desenvolvimento de fatores VIII e IX recombinantes e a conformação de rede de pesquisa nesse campo. Foi apoiado também o projeto de P&D de um substituto do sangue com o uso de hemoglobina bovina.

A PNCTIS também estimulou a P&D de kits diagnósticos, que em comparação com as outras áreas da Biotecnologia avaliadas, liderou em termos de produtividade científica e tecnológica, no período de 2004 a 2014, como resultado da indução realizada. Como alvo dos testes diagnósticos *in vitro*, o investimento avaliado contemplou as seguintes doenças transmissíveis: hepatite, HIV; *influenza*; hantavirose; sarampo; herpes vírus tipo 6;

leptospirose; e doenças negligenciadas (dengue, doença de Chagas, esquistossomose, hanseníase, leishmaniose, malária e tuberculose).

Entres as doenças negligenciadas, a maior quantia de investimentos direcionou-se para o desenvolvimento de testes diagnósticos *in vitro* para a leishmaniose. Por outro lado, a tuberculose foi o alvo diagnóstico que predominou no quantitativo de projetos de P&D aprovados pelas iniciativas avaliadas. Outra constatação relevante foi o financiamento da PNCTIS direcionado ao desenvolvimento de kits diagnósticos para um conjunto de doenças não transmissíveis, tais como: doenças neurológicas; esquizofrenia; câncer; e doença celíaca. Entretanto, não foi identificada a alocação de recursos à P&D de testes diagnósticos *in vitro* para a detecção e acompanhamento da evolução da doença *Parkinson* nem do *Alzheimer*, destacados na agenda de desenvolvimento tecnológico nacional como prioridades para o setor de Biotecnologia em saúde.

Ao se considerar o tipo de teste diagnóstico *in vitro* para a detecção de uma determinada doença-alvo, constatou-se que a PNCTIS estimulou a P&D de testes rápidos para leishmaniose; leptospirose; e tuberculose; de PCR em tempo real para tuberculose e hepatite B e C; do NAT HIV e HCV; de biossensores para detecção de dengue, HPV, leishmaniose e malária; e de nanossensores para diagnóstico de hanseníase, de leucemia e de câncer de próstata, de mama, de cabeça e de pescoço. Vale ressaltar que o NAT HIV e HCV é um caso de sucesso, cujo financiamento governamental em centros de pesquisa do país resultou no desenvolvimento, produção e incorporação no SUS de um kit diagnóstico com tecnologia nacional prioritário para a agenda sanitária brasileira.

Frente a esse panorama da indução realizada pela PNCTIS, recomenda-se que as futuras iniciativas priorizem essas áreas da Biotecnologia em saúde e priorizem, como alvo das intervenções de P&D, as doenças negligenciadas e as doenças não transmissíveis, principalmente, o câncer, as doenças cardiovasculares e as neurodegenerativas. Desse modo, esta tese propõe a seguinte agenda de P&D por área da Biotecnologia em saúde:

- Terapia celular com o uso de células-tronco: continuidade do financiamento da pesquisa básica, especialmente, para avançar no controle do uso dos diferentes tipos de CTs, como também do processo de regeneração do tecido celular dos órgãos que mais demandam por transplantes no SUS, que são os de córnea; medula; coração; rim; pulmão; fígado; e pâncreas. Para os estudos pré-clínicos e clínicos, é recomendável que as iniciativas orientem o fomento para a aplicação das CTs na terapêutica das seguintes enfermidades: cardiovasculares; neuromotoras; esclerose múltipla; AVC; *Parkinson*;

Alzheimer; e diabetes, por meio da atuação da Rede Nacional de Terapia Celular (RNTC) e dos INCTs.

- Biomaterial: criação da Rede Nacional de Engenharia Tecidual de modo articulado à RNTC. Ênfase na P&D de biomateriais para tecido celular ósseo, cartilaginoso, nervoso e cutâneo.
- Biofármacos: investimento em P&D de biofármacos e biomarcadores baseados na genômica; em bioprospecção; em bioinformática; e em nano e microssistemas de liberação controlada de fármacos e de medicamentos. Recomenda-se que sejam priorizados os seguintes alvos de intervenção e classes terapêuticas nessas linhas de P&D do segmento de biofármacos: doenças negligenciadas; DST/Aids; *Alzheimer*; doenças cardiovasculares; anticorpos monoclonais para terapêutica do câncer; hormônio de crescimento; antiviral; antipsicóticos; anticonvulsivantes; antirreumáticos; anti-inflamatórios; cicatrizantes; antibiótico; antiproliferativo; antioxidante; anticonvulsivante; antineoplásico; anti-helmíntico; e anti-hiperglicemiante.
- Vacinas: financiamento da P&D de vacinas contra doenças negligenciadas. Entretanto é fundamental ampliar a indução para as vacinas contra tuberculose, dengue e doença de Chagas, pois essas três enfermidades respondem por maior parte da carga de doenças no Brasil no que se refere a esse grupo de enfermidades. Recomenda-se também a ampliação do investimento em vacinas para a prevenção e terapêutica do câncer.
- Hemoderivados: investimento de P&D em imunoglobulinas, Fator VIII e XI recombinantes, estimulando a parceria da Hemobrás com empresas e com redes de pesquisa.
- Kits diagnósticos: financiamento de testes *in vitro* para diagnóstico molecular baseados na genômica, proteômica e outras áreas de fronteira da Biotecnologia, com ênfase na P&D de testes rápidos. Estímulo, especialmente, para a P&D de kits diagnósticos para a detecção de doença negligenciadas, *Parkinson* e o *Alzheimer*.

Essas biotecnologias com os correspondentes alvos preventivos, diagnósticos ou terapêuticos recomendados contemplam as prioridades vigentes no SUS, publicadas na Portaria GM/MS nº. 2.531 de 2014. Além disso, destacam-se como as áreas de vantagem competitiva do país no mercado internacional, de acordo com a agenda de desenvolvimento tecnológico proposta pela ABDI e pelo CGEE. Entre as biotecnologias avaliadas, a terapia celular com o uso de células-tronco e os biofármacos são considerados como as áreas de aposta para o país,

apresentando um potencial científico e tecnológico promissor para inovação em saúde. Para a implementação da agenda de P&D de produtos e processos biotecnológicos proposta, esta tese recomenda também que a distribuição dos recursos siga a ordem de prioridades expressas na análise da carga de doenças do Brasil mais atual.

A compreensão desse panorama do fomento da PNCTIS para a P&D sobre as biotecnologias avaliadas pode colaborar para o avanço de outros estudos sobre o sistema setorial de inovação de biotecnologia em saúde. Além disso, pode contribuir como proposta de pauta para a 3ª Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, cuja realização é estratégica para assegurar a institucionalização da PNCTIS na agenda governamental brasileira, fortalecendo a atenção política, técnica e financeira para o desenvolvimento científico e tecnológico em áreas prioritárias para o SUS.

Este estudo constatou também a importância de aperfeiçoar e de prosseguir o monitoramento tecnológico das induções realizadas, por meio da implementação da PNCTIS. A sistematização das iniciativas de fomento científico e tecnológico em saúde realizadas subsidiarão as futuras avaliações e aprimoramento da gestão de CT&IS. Recomenda-se, assim, a ampliação do escopo do Sistema Pesquisa Saúde de modo a promover a interface com outras bases de dados relacionadas ao sistema de CT&I, promovendo a interoperabilidade com as plataformas do CNPq, as dos sistemas de avaliação da ética em pesquisa em saúde e as de publicização dos ensaios clínicos, por exemplo.

Além disso, é estratégico que a Sctie coordene, no âmbito do MS, a operacionalização das induções científicas e tecnológicas em saúde, assegurando o registro de todo o fomento realizado à P&D em uma base de dados única e a articulação intrasetorial para a gestão da PNCTIS no âmbito do Conselho Nacional de CT&I do MS. Nessa perspectiva, as outras áreas técnicas seriam as demandantes de CT&I e também investiriam para o desenvolvimento científico e tecnológico prioritário ao SUS, de modo a atender as subagendas da ANPPS.

No que se refere à P&D de produtos e processos biotecnológicos, é fundamental considerar que o setor de Biotecnologia em saúde demanda uma desensidade científica e tecnológica e um volume expressivo de recursos para a execução de projetos de P&D que em geral são de médio e longo prazo. Desse modo, recomenda-se que os mecanismos de indução do MS avaliados neste estudo – as contratações diretas e os editais temáticos nacionais, gerenciados pelo Decit/Sctie/MS – apresentem as seguintes características para as futuras induções:

- incentivo à formação de parcerias entre universidades ou centros de pesquisa e empresas públicas ou privadas, como o modelo do edital de ‘Pesquisa clínica- produtos estratégicos para o SUS’, lançado em 2010;
- promoção da formação de redes de pesquisa, envolvendo centros de pesquisa dos diferentes estados do país;
- consolidação dos Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia, atuantes na área de Biotecnologia em saúde;
- estímulo da cooperação internacional para a execução dos projetos de P&D em biotecnologia em saúde, promovendo também a mobilização de recursos dos fundos e das iniciativas internacionais;
- financiamento de projetos de médio (3 a 5 anos) e longo (6 a 10 anos) prazos;
- seleção de um menor quantitativo de projetos para alocar uma maior quantia de recursos para cada;
- concentração dos investimentos para a P&D na agenda proposta para as seis áreas prioritárias para o país no campo da Biotecnologia em saúde: terapia celular com o uso de células-tronco; biomateriais para a engenharia tecidual; hemoderivados; vacinas; biofármacos; e reagentes para kits diagnósticos.
- solicitação de resumos estruturados para subsidiar a seleção dos projetos que serão contemplados nas induções realizadas. Recomenda-se que os resumos apresentem as seguintes variáveis para favorecer o acompanhamento e o monitoramento tecnológico das atividades de P&D financiadas: objeto principal da P&D; parcerias (redes de pesquisa; INCTs; empresas; e instituições internacionais envolvidas); doença, classe terapêutica ou alvo da intervenção ou tecnologia em desenvolvimento; fase de pesquisa; objetivo; metodologia; e resultados esperados.

O argumento desenvolvido nesta tese responde às questões de fundo, inicialmente apresentadas, com base em um diálogo entre as normativas, instrumentos de política, literatura técnico-científica e bases de dados governamentais para o fomento científico e tecnológico em saúde. Foi alcançado, portanto, o objetivo principal que motivou a realização deste estudo, o qual consistiu em identificar lacunas de pesquisa sobre o tema em questão e produzir conhecimento e recomendações para o fortalecimento da gestão de CT&IS no SUS, de modo a favorecer a coordenação entre as políticas públicas relacionadas.

Referências Bibliográficas

ABRAHAMSON, P. Neoliberalismo, pluralismo de bem-estar e configuração das políticas sociais. In: BOSCHETTI, et al. (Org.). **Política social: alternativas ao neoliberalismo**. Brasília: Universidade de Brasília, 2004, p. 109-134.

ABRUCIO, F. A coordenação federativa no Brasil: a experiência do período FHC e os desafios do governo Lula. **Revista de Sociologia e Política**, Curitiba, v. 24, p. 41-67, jun. 2005.

ACERO, L.; ANTUNES, D. Conquistas e desafios das pesquisas com células-tronco no Brasil. **Desenvolvimento em debate**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 1, p. 97-119, jan./abr. 2011.

ACKERMAN, S. et al. (Org.). **Investigação de desfechos de dispositivos diagnósticos e terapêuticos**. Tradução Daniel Bonafé Tannus, Carolina Japiassu. São Paulo: Associação Brasileira de Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfecho (ISPOR Brasil), 2014. 359p.

AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL (ABDI). **Estudo prospectivo nanotecnologia**. Brasília: ABDI, Série Cadernos da Indústria ABDI, v. XX, 2010. 400p.

_____. **Incorporação da rota biotecnológica na indústria brasileira: desafios e oportunidades: relatório de acompanhamento setorial**. Brasília: ABDI, 2013. 64p.

_____; CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS (CGEE). **Iniciativa Nacional de Inovação-Biotecnologia. Visão de futuro e agenda INI Biotecnologia: 2008-2025**. Relatório Final. Brasília: ABDI, 2009a. 222p.

_____; _____. **Iniciativa Nacional de Inovação-Biotecnologia. Panorama da biotecnologia no mundo e no Brasil**. Brasília: ABDI, 2009b. 137p.

AGRIPINO, D. Contexto de criação e breve história da Hemobrás. **Revista do Centro Brasileiro de Estudos de Saúde**, Rio de Janeiro, n. 50, p. 10-15, nov. 2013.

ALMEIDA-ANDRADE, P. **Análise da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (1990 a 2004): a influência de atores e agendas internacionais**. 2007. 224f. Dissertação (Mestre em Política Social) – Instituto de Ciências Humanas, Universidade de Brasília, Brasília.

AMORIM FILHO, L. Cenário mundial do fracionamento industrial de plasma e da produção de hemoderivados. **Revista do Centro Brasileiro de Estudos de Saúde**, Rio de Janeiro, n.50, p. 93-101, nov. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Gerência de Produtos Diagnósticos de Uso in vitro. **Manual para regularização de produtos para diagnóstico de uso in vitro na Anvisa**. Brasília: Anvisa, 2012.104p.

_____. **Sangue, tecidos e órgãos. Conceitos e glossário. Células progenitoras hematopoéticas** [online]. 2014. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Sangue+Tecidos+e+Orgaos/Assunto+de+Interesse/Conceitos,+glossarios,+siglas/Celulas+Progenitoras+Hematopoeticas+%28CPH%29>>

ARRETCHE, M. Uma contribuição para fazermos avaliações menos ingênuas. In: BARREIRA, M.; CARVALHO, M. (orgs.). **Tendências e perspectivas na avaliação de políticas e programas sociais**. São Paulo: IEE/PUC, 2001, p. 43-56.

BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. São Paulo: Edições 70. 2011. 139p.

BIANCHI, C. **O papel das políticas públicas no regime de inovação de biotecnologia para saúde humana: Brasil 2002-2010**. 2012. 217f. Tese (Doutor em Economia) – Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

BRASIL. Lei nº. 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências.

- _____. Lei nº. 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial.
- _____. Lei nº. 9.456, de 25 de Abril de 1997. Institui a Lei de Proteção de Cultivares e dá outras providências.
- _____. Ministério da Ciência e Tecnologia. Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico. **Programa Institutos do Milênio** [online]. 2001. Disponível em: <<http://www.cnpq.br/web/guest/documento-basico>>. Acesso em: junho de 2013.
- _____. Portaria do Gabinete do Ministro do Ministério da Saúde nº. 2.607, de 10 de dezembro de 2004a. Aprova o Plano Nacional de Saúde (PNS) 2004-2007: um pacto pela saúde no Brasil.
- _____. Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Conferência Nacional de Saúde, 12ª, 2003, Brasília. Conferência Sérgio Arouca. **Saúde um direito de todos um dever do Estado, a saúde que temos, o SUS que queremos**: relatório final. Brasília: Ministério da Saúde, 2004b. 230p.
- _____. Lei nº. 10.973 de 2 de dezembro de 2004c. Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências.
- _____. Lei nº. 10.972, de 2 de Dezembro de 2004d. Autoriza o Poder Executivo a criar a empresa pública denominada Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás) e dá outras providências.
- _____. Portaria do Gabinete do Ministro do Ministério da Saúde nº. 112 de 29 de janeiro de 2004e. Dispõe sobre a implantação, no âmbito da hemorrede nacional, da realização dos testes de amplificação e detecção de ácidos nucléicos (NAT), para HIV e HCV.
- _____. Lei nº. 11.196 de 21 de novembro de 2005a. Institui o Regime Especial de Tributação para a Plataforma de Exportação de Serviços de Tecnologia da Informação - REPES, o Regime Especial de Aquisição de Bens de Capital para Empresas Exportadoras - RECAP e o Programa de Inclusão Digital; dispõe sobre incentivos fiscais para a inovação tecnológica e dá outras providências.
- _____. Lei nº. 11.105 de 24 de março de 2005b. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança – PNB e dá outras providências.
- _____. Decreto de 13 de Outubro de 2005c. Autoriza a integralização de capital social na Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás).
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes técnicas do Programa de Pesquisa para o SUS**: gestão compartilhada em saúde – PPSUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2006a. 64p.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Fluxo de recursos financeiros para a P&D em saúde no Brasil 2000-2002**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b. 46p.
- _____. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **Plano de Ação 2007-2010**: ciência, tecnologia e inovação para o Desenvolvimento Nacional. Documento síntese. Brasília: MCTI, 2007a. 72p.
- _____. Decreto nº. 6.041 de 8 de fevereiro de 2007b. Institui a Política de Desenvolvimento da Biotecnologia, cria o Comitê Nacional de Biotecnologia e dá outras providências.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde**. Série B. Textos Básicos em Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008a. 68 p.
- _____. Portaria do Gabinete do Ministro do Ministério da Saúde nº. 978 de 16 de maio de 2008b. Dispõe sobre a lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde, com a finalidade de colaborar com o

desenvolvimento do complexo industrial da saúde e institui a Comissão para Revisão e Atualização da referida lista.

_____. Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Conferência Nacional de Saúde, 13ª, 2007, Brasília. **Saúde e qualidade de vida, políticas de estado e desenvolvimento**: relatório final. Brasília: Ministério da Saúde, 2008c. 246p.

_____. Portaria do Gabinete do Ministro do Ministério da Saúde nº. 1.942 de 17 de setembro de 2008d. Aprova o regimento interno do Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS) e institui o fórum permanente de articulação com a sociedade civil.

_____. Política de Desenvolvimento Produtivo. 2008e. Disponível em: <<http://www.pdp.gov.br/Paginas/Default.aspx>>. Acesso em: junho de 2012.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Subsecretaria de Planejamento e Orçamento. **Plano Nacional de Saúde (PNS) 2008-2011**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009a. 139p.

_____. Portaria do Gabinete do Ministro do Ministério da Saúde nº. 2.690 de 5 de novembro de 2009b. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Decit 10 anos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010a. 56 p.

_____. Portaria do Gabinete do Ministro do Ministério da Saúde nº 1.284 de 26 de maio de 2010b. Altera o anexo a Portaria GM/MS nº. 978, de 16 de maio de 2008.

_____. Lei nº. 12.349 de 15 de maio de 2010c. Altera as Leis nº. 8.666, de 21 de junho de 1993, nº. 8.958, de 20 de dezembro de 1994, e nº. 10.973, de 2 de dezembro de 2004; e revoga o § 1o do art. 2o da Lei no 11.273, de 6 de fevereiro de 2006.

_____. Ministério da Educação. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes). **Plano Nacional de Pós-Graduação – PNPG 2011-2020**. Brasília, DF: CAPES, v.1, 2010d. 309p.

_____. Ministério da Educação. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes). **Plano Nacional de Pós-Graduação – PNPG 2011-2020**: documentos setoriais. Brasília, DF: CAPES, v.2, 2010e. 608p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Guia para o uso de hemocomponentes**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010f. 140p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Subsecretaria de Planejamento e Orçamento. **Plano Nacional de Saúde (PNS) 2012-2015**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a. 114p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. **Pesquisa Estratégica para o Sistema de Saúde (PESS)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b. 100p.

_____. Portaria do Gabinete do Ministro do Ministério da Saúde nº. 2.915, de 12 de Dezembro de 2011c. Institui a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS).

_____. Ministério de Ciência, Tecnologia e Inovação. Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação 2012-2015: balanço das atividades estruturantes. Brasília: Ministério de Ciência, Tecnologia e Inovação, 2011d. 220p.

_____. Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Conferência Nacional de Saúde, 14ª, 2011, Brasília. **Todos usam o SUS, SUS na seguridade social, política pública, patrimônio do povo brasileiro**: relatório final. Brasília: Ministério da Saúde, 2012a. 232p.

_____. Portaria do Gabinete do Ministro do Ministério da Saúde nº. 506 de 21 de março de 2012b. Institui o Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (Procis) e seu Comitê Gestor.

_____. Portaria do Gabinete do Ministro do Ministério da Saúde nº. 837 de 18 de abril de 2012c. Define as diretrizes e os critérios para o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP).

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. **Sistema Pesquisa Saúde** [online]. 2013a. Disponível em: <<http://pesquisasaude.saude.gov.br/bdgdecit/quadroEditais.php>> Acesso em: Agosto de 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. DATASUS. **Banco de dados do Departamento de Ciência e Tecnologia**: notas técnicas [online]. 2013b <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/bdg/pfdescr.htm>>. Acesso em: agosto de 2013.

_____. Portaria do Gabinete do Ministro do Ministério da Saúde nº. 3.089, de 11 de dezembro de 2013c. Redefine a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e as respectivas regras e critérios para sua definição.

_____. Portaria do Gabinete do Ministro do Ministério da Saúde nº. 1.554 de 30 de julho de 2013d. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

_____. **Base de dados gerencial interna do Departamento de Ciência e Tecnologia**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. 2014a. (Não publicado).

_____. Portaria do Gabinete do Ministro do Ministério da Saúde nº. 2.531 de 12 de novembro de 2014b. Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação.

_____. Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial; Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social e Financiadora de Estudos e Projetos. Plano Brasil Maior: inovar para competir, competir para crescer. Balanço executivo 2011-2014. **Relatório de acompanhamento das agendas estratégicas setoriais**. Brasília: ABDI, 2014c. 125p. Corrigir no texto

_____. Portaria da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde nº. 29, de 27 de agosto de 2014d. Torna pública a decisão de incorporar o stent farmacológico coronariano em pacientes diabéticos e pacientes com lesões em vasos finos (lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm), condicionada ao mesmo valor de ressarcimento da tabela de procedimento do SUS para o stent convencional, que é atualmente de R\$ 2.034,50 (dois mil e trinta e quatro reais e cinquenta centavos) no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Caderno de informação**: sangue e hemoderivados. Brasília: Ministério da Saúde, 7ª ed., 2014e. 158 p.

_____. Presidência da República. **Mensagem ao Congresso Nacional** 2015a: 1ª sessão legislativa ordinária da 55ª legislatura. Brasília: Presidência da República, 2015. 468 p

BRASIL, M. Quadrante de Pasteur: ciência básica e a inovação tecnológica de Donald E. Stokes. **Cadernos de História da Ciência – Instituto Butantan**, v. V, n. 2, jul-dez, p.85-92. 2009.

BRENTANO, 2011. **Avanços em técnicas moleculares de diagnóstico**. XXII Congresso Latino-Americano de Avicultura, p. 1-5. 2011. Disponível em: <<http://pt.engormix.com/MA-avicultura/saude/artigos/avancos-tecnicas-moleculares-diagnostico-t608/165-p0.htm>>. Acesso em: Junho de 2014.

BRITO, J et al. Competências científico-tecnológicas e cooperação universidade-empresa na saúde. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 46, suplemento, p. 41-50. 2012.

BROUSSELLE, A. et al. (Org). **Avaliação**: conceitos e métodos. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2011. 292p.

BUSH, V. **Science**: the endless frontier. Washington: National Science Foundation, 1945. 220p.

BUSS, P.; TEMPORÃO, J.; CARVALHEIRO, J. **Vacinas, soros & imunizações no Brasil**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005. 420p.

CANONGIA, C.; PEREIRA, M.; ANTUNES, A. Gestão da informação e monitoramento tecnológico: o mercado dos futuros genéricos. **Perspectivas em Ciências da Informação**, Belo Horizonte, v. 7, n. 2, p. 155-166. 2002.

CARVALHO, A. Células-tronco: a medicina do futuro. **Revista Ciência Hoje** [online], SBPC, v. 29, n. 172, jun. 2001. Disponível em: <<http://www.educacaopublica.rj.gov.br/biblioteca/biologia/0010.html>>. Acesso em: março de 2014.

_____. Célula-tronco é promessa para medicina do futuro. **Com Ciência** [online], Campinas, fev. 2004. Disponível em: <<http://www.comciencia.br/reportagens/celulas/09.shtml>>. Acesso em: Novembro de 2013.

CARVALHO, D., et al. **Mapeamento das iniciativas de vigilância, prevenção e controle das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 1999-2005**: subsídios para a formulação de uma política nacional de vigilância integrada. Brasília, 2005. 158p. Trabalho não publicado.

CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS (CGEE). **Estudo prospectivo de materiais avançados**: relatório perspectiva fase II. Brasília: CGEE, 2008. 145p.

_____. Fórum de Competitividade de Biotecnologia. Grupo de Trabalho de Saúde Humana – Grupo Vacinas. **Vacinas**: relatório técnico. CARVALHEIRO, J. (Coord.). Rio de Janeiro: CGEE. 2006a. 110p.

_____. **Hemoderivados**. Rio de Janeiro: CGEE, 2006b. 142p.

_____. **Estudo prospectivo de materiais avançados**: relatório de perspectivas fase II. Brasília: CGEE, 2008. 145p.

_____. **Materiais avançados no Brasil 2010-2022**. Brasília: CGEE, 2010. 360p.

CHAMPAGNE, F. et al. A avaliação no campo da saúde: conceitos e métodos. In: BROUSSELLE, A. et al. (Org). **Avaliação**: conceitos e métodos. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2011, 41-60p.

CHAVERO, L. **Desenvolvimento e caracterização de plataformas nanoestruturadas de polipirrol para biossensores amperométricos não enzimáticos e enzimáticos**. 2013. 160f. Tese (Doutor em Física) – Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO TECNOLÓGICA (Conitec). **Relatórios e decisões sobre incorporação de tecnologias** [online]. 2014. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/decisooes-sobre-incorporacoes>>. Acesso em: dezembro de 2014.

CONFERÊNCIA NACIONAL DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA EM SAÚDE (I CNCTS), 1ª, 1994. Brasília. **Política nacional de ciência, tecnologia em saúde**: relatório final. Brasília: Ministério da Saúde, 1994. 38p.

CONFERÊNCIA NACIONAL DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE (II CNCTIS), 2ª, 2004, Brasília. **Produzir e aplicar conhecimento na busca da universalidade e equidade, com qualidade da assistência à saúde da população**: anais. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 273 p.

CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA (CNI). **Bioeconomia**: uma agenda para o Brasil. Brasília: CNI, 2013. 40p.

CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO (CNPq). Edital MCT/CNPq/CT-Saúde/MS/Sctie/Decit, n. 67, 2010. **Pesquisa Clínica**: pesquisa estratégica para o SUS. 2010 [online]. Disponível em: <http://cnpq.br/chamadas-publicas:jsessionid=C4D18164EAED11D499C5A955B058B849?p_p_id=resultadosportlet_WAR_resultadoscnpqportlet_INSTANCE_0ZaM&idDivulgacao=39&filtro=resultados&detalha=chamadaDetalhada&exibe=exibe&id=75-35-1250&idResultado=75-35-1250>. Acesso em: janeiro de 2014.

_____. **INCT**: Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia. Brasília: MCTI, 2013. 287p.

_____. **Plataforma Lattes** [online]. 2014. Disponível em: <<http://lattes.cnpq.br/>>. Acesso em: junho a dezembro de 2014.

COSTA, E; MOREL, C; BUSS, P. Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde: um instrumento da Fiocruz para avanço tecnológico do Brasil. In: BUSS, P.; TEMPORÃO, J.; CARVALHEIRO, J. **Vacinas, soros & imunizações no Brasil**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005, p. 147-190.

CRUZ, H.; SOUZA, R. Sistema nacional de inovação e a lei de inovação: análise comparativa entre o Bayhdoe Act e a lei de inovação tecnológica. **Revista de Administração e Inovação**, São Paulo, v.11, n. 4, out/dez, p. 329-354. 2014.

DAGNINO, R. A relação universidade-empresa no Brasil e o argumento da hélice tripla. **Revista Brasileira de Inovação**, v. 2, n. 2, jul/ dez. 2003.

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA (Decit). Fomento às pesquisas em terapia celular e célulastronco no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 44. n. 4, p. 763-764. 2010.

_____. Programa de Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 4, p. 808-811. 2011.

DINIZ, M.; FERREIRA, L. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 19-30. 2010.

ELDESSOUKI, R.; PEETERS, R. Requisitos regulamentares para dispositivos terapêuticos e diagnósticos na Europa. IN: ACHERMAN, S. et al. (Org). **Investigação de desfechos de dispositivos diagnósticos e terapêuticos**. Tradução Daniel Bonafé Tannus, Carolina Japiassu. São Paulo: Associação Brasileira de Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfecho (ISPOR Brasil), 2014, p. 55-64.

EMPRESA BRASILEIRA DE HEMODERIVADOS E BIOTECNOLOGIA. **Nossa fábrica** [online]. 2015a. Disponível em: <<http://www.hemobras.gov.br/site/conteudo/fabrica.asp>>. Acesso em: janeiro de 2015.

_____. **Produtos** [online]. 2015b. Disponível em: <<http://www.hemobras.gov.br/site/conteudo/produtos.asp>>. Acesso em: janeiro de 2015.

FARIA, C. Idéias, conhecimento e políticas públicas: um inventário sucinto das principais vertentes analíticas recentes. **Revista Brasileira de Ciências Sociais**, São Paulo, v. 18, n.51, p. 21-29, fev. 2003.

FERREIRA, A; GUIMARÃES, E; CONTADOR, J. Patente como instrumento competitivo e como fonte de informação tecnológica. **Gestão & Produção**, São Carlos, v. 16, n. 2, p. 209-221, abr/jun. 2009.

FIGUEIRÓ, A; FRIAS, P, NAVARRO. L. Avaliação em saúde: conceitos básicos para a prática nas instituições. In: SAMICO, I. et al. (Org.). **Avaliação em saúde: bases conceituais e operacionais**. Rio de Janeiro: MedBook, 2010, 1-28p.

FINANCIADORA DE ESTUDOS E PROJETOS (Finep). **Inova-Saúde 2013-2017** [online]. 2013. Disponível em: <http://www.finep.gov.br/pagina.asp?pag=programas_inovasau>. Acesso em: dezembro de 2013.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (Fiocruz) **Ministério da Saúde lança tecnologia brasileira para diagnosticar vírus H1N1** [online]. 2010. Disponível em <<http://www.agencia.fiocruz.br/minist%3%A9rio-da-sa%3BAde-lan%3%A7a-tecnologia-brasileira-para-diagnosticar-v%3ADRus-h1n1>>. Acesso em: fevereiro de 2015.

_____. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz. Núcleo de Pesquisa em Métodos Aplicados aos Estudos de Carga Global de Doença. **Relatório final carga de doença do Brasil 2008**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2013. 96p (prelo).

_____. **Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde** [online]. 2015. Disponível em: <<http://www.cdts.fiocruz.br/cdts/index.php>>. Acessado em: fevereiro de 2015.

_____. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. **NAT HIV HCV HBV** [online]. 2012. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/produtos/reativos/testes-moleculares/nat-hivhcv>>. Acesso: dezembro de 2013.

FREEMAN, C.; SOETE L. **A economia da inovação industrial**. São Paulo: Unicamp, 2008. 813p.

GADELHA, C; MALDONADO, J. O complexo industrial da saúde: dinâmica de inovação no âmbito da saúde. In: GIOVANELLA, L. et al. (Org.). **Políticas e sistema de saúde no Brasil**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2008, p. 227-246.

GLOBAL FORUM FOR HEALTH RESEARCH. **The combined approach matrix**: a priority-setting tool for health research. Geneva: Global Forum, 2004. 68p.

GOLDBAUM, M.; SERRUYA, S. O Ministério da Saúde e a política de ciência, tecnologia e inovação em saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 3, p. 470-471. 2006.

GONTIJO, C.; MELO, M. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, p. 338-349. 2004.

GOUVEIA, F. Inovação e patentes: o tempo de maturação no Brasil. **Inovação Uniemp**, v.3, n. 3, p. 24-25. 2007.

GUIMARÃES, R. Ciência, tecnologia e inovação: um paradoxo na reforma sanitária. In: LIMA, N., et al. (Org.). **Saúde e democracia**: histórias e perspectivas do SUS. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005, p. 235-256.

_____ et al. Defining and implementing a National Policy for Science, Technology, and Innovation in Health: lessons from the Brazilian experience. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 9, p. 1775-1794, set. 2006.

_____. Desafios da pós-graduação em saúde humana no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 1, p. 1-13. 2011.

_____. Pesquisa translacional: uma interpretação. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.18, n. 6, p. 1731-1744. 2013.

HAAS, P. Introduction: epistemic communities and international policy coordination. **International Organization**, v. 46, n.1, p.1-35. 1992.

HIPP, J., ATALA, A. Tissue engineering, stem cells, cloning and partenogenesis: new paradigms for therapy. **Journal of Experimental & Clinical Assisted Reproduction**, n.1, 1-10p., dez. 2004.

HOMMA, A. Vacinas e soros nacionais. **Boletim Eletrônico Epidemiológico** [online], Funasa, ano 01, n. 2, 2001. Disponível em: <<http://ser1.cremesp.org.br/?siteAcao=Revista&id=43>>. Acesso em: fevereiro de 2013.

_____ et al. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. **História, Ciências, Saúde — Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 2, p. 671-96. 2003.

HUGGETT, S. The bibliometrics of the developing world. **Research Trends** [online], n. 35, p. 3-6. 2013. Disponível em: <<http://www.researchtrends.com/issue-35-december-2013/the-bibliometrics-of-the-developing-world/>>. Acesso: Fevereiro de 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa de inovação 2011(Pintec)**. Rio de Janeiro, 2013. 227p.

INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL (INPI). Diretoria de Articulação e Informação Tecnológica. Centro de Divulgação, Documentação e Informação Tecnológica. Divisão de Estudo e Programas. **Análise quantitativa e qualitativa do patenteamento de células-tronco no Brasil**. 2010. 92p.

JOVINO, C. A Hemobrás como ferramenta de incorporação tecnológica para produção nacional de biomedicamentos. **Revista do Centro Brasileiro de Estudos de Saúde**, Rio de Janeiro, n. 50, p. 26-31, nov. 2013.

KINGDON, J. **Agendas, alternatives and public policies**. New York: Harpercollins, 2ª ed, 1995. 254p.

KRIEGER, M. et al. Cooperação técnico-científica entre instituições públicas e privadas para incorporação tecnológica: impacto da nacionalização do teste NAT HIV e HCV na ampliação do acesso e na formação de base tecnológica no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Revista do Centro Brasileiro de Estudos de Saúde**, Rio de Janeiro, n. 50, p. 102-112, nov. 2013.

LANDIM, A et al. Tendências internacionais e oportunidades para o desenvolvimento de competências tecnológicas na indústria brasileira de vacinas. Complexo Industrial da Saúde. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, v. 35, p. 189-232. 2012.

_____ et al. Equipamentos e tecnologias para saúde: oportunidades para uma inserção competitiva da indústria brasileira. **BNDES Setorial**, v. 37, p. 173-226. 2013.

LOPES, S. et al. **A bibliometria e a avaliação da produção científica**: indicadores e ferramentas. Actas do Congresso Nacional de Bibliotecários, Arquivistas e Documentalistas, p. 1-7. 2012.

MACHADO, C. **Direito universal, política nacional: o papel do Ministério da Saúde na política de saúde brasileira de 1990 a 2002**. 2005. 391f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Instituto de Medicina Social, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

MAHONEY, R. T.; MOREL, C. M. A global health innovation system (GHIS). **Innovation Strategy Today**, v. 2, n.1, p. 1-12, 2006.

MALERBA, F.; MANI, S. **Sectoral systems of innovation and production in developing countries**: actors, structure and evolution. United Kingdom: Edward Elgar Publishing Limited, 2009. 394p.

MENDONÇA, L. **Análise da imunogenicidade e eficácia empregando-se as vacinas LBSap, Leishmune®, Leish-Tec® em uma plataforma de testes in vivo**. 2013. 97f. Dissertação (Mestre em Biotecnologia) – Núcleo de Pesquisa em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto.

MENDONÇA, M.; FREITAS, R. **Biotecnologia**: perfil dos grupos de pesquisa no Brasil. Rio de Janeiro: Ipea, Texto para discussão, n.1327, 2009. 24p.

MILSTIEN, J. Desenvolvimento tecnológico de vacinas: projeções para 2015. In: BUSS, P.; TEMPORÃO, J.; CARVALHEIRO, J. **Vacinas, soros & imunizações no Brasil**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005, p.147-190.

_____ et al. **Divergence of vaccine product lines in industrialized and developing countries**. Geneva: WHO Department of Vaccines and Biologicals; 2002. Disponível em: <http://www.who.int/immunization_supply/divergence_vaccines.pdf>. Acesso em: novembro de 2012.

_____, J.; CANDRIES, B. Economics of vaccine development and implementation: Changes Over the Past 20 Years. In: US. Department of Health and Human Services. **The Jordan Report** - 20th anniversary: accelerate development vaccines 2002. USA: NIH, 2002, p.73-79.

_____; KADDAR, M. Managing the effect of TRIPS on availability of priority Vaccines. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v.84, n.5, p. 360-365. 2006.

MINAYO, C. et al. **Avaliação por triangulação de métodos**: abordagem de programas sociais. Rio de Janeiro, 1ª ed, 2005. 244p.

MIRANDA, J.; ZAMAN, M. Exporting “failure”: why research from rich countries may not benefit the developing world. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 1, p.185-189. 2010.

MOREIRA, C. et al. **Biosensores**: tecnologia e aplicações. V Congresso Norte Nordeste de Pesquisa e Inovação [online]. 1-18p. 2010. Disponível em: <<http://www.biologia.seed.pr.gov.br/arquivos/File/biotecnologia/biosensores.pdf>>. Acesso em: setembro de 2014.

MOREIRA, M. **Política de imunização no Brasil: processo de introdução de novas vacinas**. 2002. 84f. Dissertação (Mestre em Ciências na Área de Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

MOREL, C. Health innovation in developing countries to address diseases of the poor. **Innovation Strategy Today**, v.1, n.1, p. 1-15. 2005a.

_____. et al. 2005. Health innovation networks to help developing countries address neglected diseases. **Science**, v. 39, n. 15, p. 401-40. 2005b.

_____. Inovação em saúde e doenças negligenciadas. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8 p. 1522-1523, ago. 2006.

MUELLER, S. Métricas para a ciência e tecnologia e o financiamento da pesquisa: algumas reflexões. **Revista Eletrônica de Biblioteconomia e Ciência da Informação**, Florianópolis, n. especial, p. 24-35, 1º sem. 2008.

NELSON, R.; WINTER, S. **Uma teoria evolucionária da mudança econômica**. São Paulo: Unicamp, 2005. 612p.

NORONHA, J. et al. Análise do sistema de pesquisa em saúde do Brasil: o ambiente de pesquisa. **Saúde & Sociedade**, São Paulo, v.18, n.3, p. 424-436. 2009.

OLIVEIRA, M. **Programa Pesquisa para o SUS gestão compartilhada em saúde (PPSUS): construção do modelo lógico e da matriz de medidas avaliativas**. 2008. 134 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2008.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). **Salud pública, innovación y derechos de propiedad intelectual**: informe de la Comisión de Derechos de Propiedad Intelectual, Innovación y Salud Pública. Ginebra: OMS, 2006. 218p

ORGANIZAÇÃO PARA A COOPERAÇÃO E DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO. **Manual de Oslo**: proposta de diretrizes para coleta e interpretação de dados sobre inovação tecnológica. Rio de Janeiro: Finep, 2004. 136p.

_____. **Manual de Frascati**: metodologia proposta para a definição da investigação e desenvolvimento experimental. Portugal: F. Iniciativas Financiamento I&D, 2007. 336p.

_____. **The bioeconomy to 2030**: Designing a policy agenda [online]. 2009. 326p. Disponível em: <<http://www.scribd.com/doc/110908179/OCDE-The-Bioeconomy-to-2030-Designing-a-Policy-Agenda>>. Acesso em: dezembro de 2015.

_____. **Science, technology and industry scoreboard 2013**: innovation for growth. Paris: OCDE, 2013, 279p.

PAIVA, L. **Análise estratégica da indústria brasileira de reagentes para diagnóstico e das potencialidades do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos frente aos desafios da saúde no Brasil**. 2009.157f. Dissertação (Mestre em Tecnologia de Imunobiológicos) – Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

PAULA, A. et al. Clinical investigations for SUS, the Brazilian public health system. **Sao Paulo Medical Journal**, São Paulo, v.130, n.3, p. 179-186. 2012.

PENROSE, E.. **A teoria do crescimento da firma**. São Paulo: Unicamp, 2006. 400p.

PEREIRA, L. A importância do uso das células tronco para a saúde pública. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, n.1, p. 7-14. 2008.

PEREIRA, L; QUEIROZ, P. Terapia celular em tratamento de doenças do sistema nervoso. **Universitas**: Ciências da Saúde, Brasília, v. 11, n. 1, p. 29-41, jan./jun. 2013.

PEREIRA, J; SAEZ, S. Avaliação de estratégias de gestão de ciência e tecnologia: um estudo de caso. **Revista de Saúde Pública**, v.29, n. 4, p. 308-317. 1995.

- PROIETTI, A.; CIOFFI, J. Controle e produção de hemoderivados, indústria nacional e inovação. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n.4, 213-221p. 2009.
- REGO, T. Produtivismo, pesquisa e comunicação científica: entre o veneno e o remédio. **Educação e Pesquisa**, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 325-346, abr./jun. 2014.
- REIS, C. et al. Lições da experiência internacional e propostas para incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira. **BNDES Setorial 34**, Complexo Industrial da Saúde, p. 5-44. 2011.
- REZAIÉ, R. et al. Brazilian health biotechnology: fostering crosstalk between public and private sectors. **Nature**, v.26, n.6, p. 627-644, jun. 2008.
- RODRIGUES JÚNIOR, J. et al. É possível uma vacina gênica auxiliar no controle da tuberculose? **Jornal de Pneumologia**, Brasil, v. 30, n.4, p. 378-387. 2004.
- ROSENBERG, N.. **Por dentro da caixa preta: tecnologia e economia**. São Paulo: Unicamp, 2006. 432p.
- ROSENBERG, G.; FONSECA, M.; D' AVILA, L. Análise comparativa da concentração industrial e de turnover da indústria farmacêutica no Brasil para os segmentos de medicamentos de marca e genéricos. **Economia e Sociedade**, Campinas, v. 19, n. 1, p. 107-134. 2010.
- RUA, M. **Análise de políticas públicas: conceitos básicos** [online]. 1998. 19 p. Disponível em: <<http://www.ufba.br/%7Eepaulopen/AnalisedePoliticPublicas.doc>>. Acesso em: julho de 2006.
- SANTOS, M. et al. Prospecção de tecnologias de futuro: métodos, técnicas e abordagens. **Parcerias estratégicas**, n.19, p. 189-229. 2004.
- SCHETTERT, I. Ensaio clínico no Brasil para doenças cardíacas utilizando células-tronco. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 15-22. 2008.
- SCHUMPETER, J. **Teoria do desenvolvimento econômico: uma investigação sobre lucros, capital, crédito, juro e o ciclo econômico**. São Paulo: Abril Cultural, 1982. 229p.
- _____. **Capitalismo, socialismo e democracia**. Zahar Editores, Rio de Janeiro, 1984. 488p.
- SEN, A. **Desenvolvimento como liberdade**. São Paulo: Companhia das Letras, 2010. 461p.
- SHERRY, E.; TEECE, D. Royalties, evolving patent rights, and the value of innovation **Research Policy**, v. 33, p. 179-191. 2004.
- SILVA, C. Vacinas gênicas: o impacto sobre o controle das doenças infecciosas. **Biologia – ciência e desenvolvimento**. v. 3, p. 32-34. 1997.
- SILVA, L. Conceitos, abordagens e estratégias para a avaliação em saúde. In: HARTZ, Z.; SILVA, L (Org). **Avaliação em saúde: dos modelos teóricos à prática na avaliação de programas e sistemas de saúde**. Salvador: Edufba; Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005, p. 15-39.
- SILVA, R.; CAETANO, R. Um exame dos fluxos financeiros do Ministério da Saúde em pesquisa e desenvolvimento (2003-2005), segundo a Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 4, p.687-700, apr. 2011.
- SIMÕES, M. **Desenvolvimento e estudo in vitro de implante biorreabsorvível em polo (L-Lactídeo) (PLLA) para artrodese de coluna lombar**. 2007. 124f. Mestrado (Dissertação em Engenharia e Tecnologia de Materiais) – Instituto, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul.
- SOARES, B. Rota da política nacional de hemoderivados. **Revista do Centro Brasileiro de Estudos de Saúde**, Rio de Janeiro, n.50, p. 113-124, nov. 2013.

SOARES, B. **Política nacional de hemoderivados: desafios e perspectivas**. 2002, 101f. Dissertação (Mestre em Gestão e Política) – Centro de Desenvolvimento Sustentável, Universidade de Brasília, Brasília.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA (SBPC). Órgão informativo da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica. **Medicina laboratorial**, ed. 52, ano 5, set., p.1-21. 2013.

SZMRECSÁNYI, T. Esboços de história econômica da ciência e da tecnologia. In: **Da revolução científica à big (business) science**. São Paulo: Hucitec, 2001, p. 155-200.

THIMOTEO, T. Conhecimento represado. **Revista Conjuntura Econômica**, v.67, n.5, p. 42-45. 2013.

TOMA, H. Interfaces e organização da pesquisa no Brasil: da química à nanotecnologia. **Química Nova**, v. 28, suplemento, p. 48-51. 2005.

TORRES-FREIRE, C.; GOLGER, D.; CALLIL, V. Biotecnologia em saúde humana no Brasil: produção científica e pesquisa e desenvolvimento. **Novos Estudos** - CEBRAP, São Paulo, n.98, p. 69-93. 2014.

URDEA, M. et al. Requirements for high impact diagnostics in the developing world. **Nature** [online], p.73-79. 2006. Disponível em:
<<http://www.nature.com/nature/journal/v444/n1s/full/nature05448.html#Preface>>. Acesso em: junho de 2013.

UTTERBACK, J. **Dominando a dinâmica da inovação**. Rios de Janeiro: Qualitymark, 1996. 264p.

VALLE, M. **Sistema nacional de inovação em biotecnologia no Brasil: possíveis cenários**. 2005. 230 f. Tese (Doutor em Política Científica e Tecnológica) – Instituto de Geociências, Universidade de Campinas, Campinas.

VARGAS, M. et al. Indústrias de base química e biotecnológica voltadas para a saúde no Brasil: panorama atual e perspectivas para 2030. In: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **A saúde do Brasil em 2030: diretrizes para a prospecção estratégica do Sistema de Saúde Brasileiro**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2012, p. 31-78.

VIOTTI, E.; MACEDO, M. **Indicadores de ciência tecnologia e inovação no Brasil**. São Paulo: Unicamp, 2003. 616p.

WEBSTER, A.; ETZKOWITZ, H. **Academic-industry relations: the second academic revolution?** London: Science Policy Support Group, 1991. 31p.

ZAVAGLIA, S.; DUEK, E. Polímeros. **Ciência e tecnologia**, v. 15, n. 1, p. 13-21. 2005.

ZOLG, J.; LANGEN, H. How industry is approaching the search for new diagnostic markers and biomarkers. **Inc. Molecular & Cellular Proteomics**, The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, v.3, n.4, p. 345-354. 2004.