

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES**

Mestrado Profissional em Saúde Pública

Carlos Lucena de Aguiar

**PESQUISA E INOVAÇÃO EM SAÚDE:
O CASO DA VACINA DE DNA CONTRA O VÍRUS DA
FEBRE AMARELA**

RECIFE

2010

CARLOS LUCENA DE AGUIAR

**PESQUISA E INOVAÇÃO EM SAÚDE:
O CASO DA VACINA DE DNA CONTRA O VÍRUS DA FEBRE AMARELA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, para a obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientador: Amilcar Baiardi

Recife

2010

Catálogo na fonte: Biblioteca do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães

A288p Aguiar, Carlos Lucena de.
Pesquisa e inovação em saúde: o caso da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela/ Carlos Lucena de Aguiar. — Recife: C. L. de Aguiar, 2010.
208 f.: il., graf.

Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Pública) — Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 2010.
Orientador: Amilcar Baiardi.

1. Gestão de ciência, tecnologia e inovação em saúde. 2. Academias e institutos. 3. Inovação organizacional. 4. Pesquisa científica e desenvolvimento tecnológico. 5. Desenvolvimento de vacinas. 6. Vacinas de DNA - história. I. Título. II. Baiardi, Amilcar.

CDU 61.001.76

CARLOS LUCENA DE AGUIAR

**PESQUISA E INOVAÇÃO EM SAÚDE:
O CASO DA VACINA DE DNA CONTRA O VÍRUS DA FEBRE AMARELA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, para a obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA



Dr. Amílcar Baiardi
Universidade Federal da Bahia

Dr. Eduardo Maia Freese de Carvalho
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/FIOCRUZ

Dr. Carlos Augusto Grabois Gadelha
Vice-Presidência de Produção e Inovação/FIOCRUZ

Este trabalho é dedicado a minha esposa Cláudia, meu filho Pedro e minha filha Tamar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, e às pessoas por Ele usadas, que me ajudaram durante a realização do curso e da pesquisa:

meus pais Hermes Aguiar e Norma Lucena, que me proporcionaram a base educacional que me capacitou a fazer o Mestrado e a realizar a pesquisa;

a Direção do CPqAM, e particularmente o diretor Eduardo Freese, pela minha liberação e o apoio para realização do Mestrado;

meu orientador Amílcar Baiardi, por ter me apresentado a Economia da Inovação, e pelos sábios conselhos;

as professoras Ana Cristina Fernandes e Idê Dantas Gurgel, pelos comentários ao projeto e à dissertação;

o autor Robert Yin, cujo livro me deu esclarecimentos utilíssimos para o planejamento da pesquisa;

os colegas do Nuplan/CPqAM, cuja eficiência me deu tranquilidade para dedicar-me ao Mestrado;

e os pesquisadores e gestores Ernesto Marques, Rafael Dhalia e Romulo Maciel, sem os quais este trabalho não teria sido possível.

“Eu sou a videira, vós, os ramos. Quem permanece em mim, e eu, nele, esse dá muito fruto; porque sem mim nada podeis fazer.”

João 15:5

AGUIAR, Carlos Lucena de. **Pesquisa e inovação em saúde: o caso da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela**. 2010. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2010.

RESUMO

Diante da necessidade de se produzir mais inovações tecnológicas voltadas à saúde pública no Brasil, analisou-se o caso da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela, desenvolvida na Fiocruz-Pernambuco entre 2005 e 2008. Foram elaboradas estruturas analíticas específicas e os dados foram coletados mediante entrevistas, análise documental, bibliográfica e de registros em arquivos. Verificou-se que no ano 2000 a organização era mais voltada à geração de conhecimentos, mas a partir de 2002 ocorreram os seguintes eventos que levaram ao estabelecimento das parcerias e das linhas e técnicas de pesquisa que possibilitaram a invenção da vacina: adoção de uma nova estratégia, contratação de consultor em universidade estrangeira, criação de laboratório, priorização de alocação de recursos, captação de recursos em projetos colaborativos, manutenção de instalações em padrões de qualidade, seleção de profissionais com habilidades complementares, e promoção de incorporação de novas tecnologias de pesquisa. A invenção se baseou em informações oriundas da formação educacional dos inventores, experiência em instituição estrangeira, ferramentas de bioinformática, literatura científica, análise e experimentação dentro da organização e em instituições parceiras. As próximas etapas do projeto necessitarão de competências nas áreas de marketing estratégico, pesquisa da vacina candidata, P&D da formulação, propriedade intelectual, desenv. do processo, desenv. de negócios, desenv. analítico, desenv. de sistemas e testes biológicos, assuntos regulatórios no País, “*upstream process*”, “*downstream processing*”, formulação e envase, desenv. clínico, e coordenação/integração. No entanto, a capacitação nacional parece frágil em dez dessas funções. Assim, para produzir no País mais inovações tecnológicas voltadas à saúde pública, é necessário, além da capacitação das instituições de pesquisa, a construção de novas aptidões nas demais instituições ligadas ao complexo industrial da saúde nacional.

Palavras chaves: Gestão de ciência, tecnologia e inovação em saúde. Inovação organizacional. Desenvolvimento de vacinas. Vacinas de DNA – História.

AGUIAR, Carlos Lucena de. **Health research and innovation: the case of the DNA vaccine against yellow fever virus**. 2010. Dissertação (Professional Master's Program in Public Health) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2010.

ABSTRACT

Faced with the need to produce more public health oriented technological innovations in Brazil, we analyzed the case of the DNA vaccine against yellow fever virus, developed in Fiocruz-Pernambuco, Brazil, between 2005 and 2008. Specific analytical frameworks were prepared and data was collected through interviews and analysis of documents, file records and bibliography. It was found that in 2000 the organization was more focused on generating knowledge, but since 2002 the following events occurred that led to the establishment of the partnerships and research lines and techniques that made possible the invention of the vaccine: adoption of a new strategy, hiring a consultant in a foreign university, creation of a laboratory, prioritization of budget allocation, fundraising by large collaborative projects, maintenance of facilities under quality standards, selection of professionals with complementary skills, and promoting the incorporation of new research technologies. The invention was based on information from the inventors' educational background, previous experience in foreign institution, bioinformatics tools, scientific literature, and analysis and experimentation within the organization and in partner institutions. The next stages of the project will require expertise in the areas of strategic marketing, research of the candidate vaccine, formulation R&D, intellectual property, process development, business development, analytical development, development of biological systems and tests, national regulatory affairs, upstream process, downstream processing, formulation and packaging, clinical development, and coordination/integration. However, national capacity appears weak for ten of these functions. Thus, to produce more public health oriented technological innovations in the country, it is necessary, along with the capacity building of research institutions, to build new skills in the other institutions of the national health industrial complex.

Keywords: Management of science, technology and innovation in health. Organizational innovation. Vaccine development. DNA vaccines – History.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Impactos da inovação tecnológica em saúde.....	13
Figura 2 – Estudo de caso único com unidades de análise incorporadas.....	25
Quadro 1 – Temas de entrevistas e sujeitos da pesquisa.....	27
Figura 3 – Processo de surgimento da novidade segundo Usher.....	39
Figura 4 – Processo de desenvolvimento da invenção estratégica segundo Usher.....	41
Quadro 2 – Correspondência entre categorias de Usher e Gibbons & Johnston.....	43
Quadro 3 – Estrutura analítica para fluxo de informações no processo inventivo.....	44
Figura 5 – Teoria das aptidões dinâmicas segundo Nelson.....	49
Figura 6 – Modelo do instituto de pesquisa apresentado por Ruttan.....	50
Figura 7 – Configuração da organização profissional de Mintzberg.....	53
Figura 8 – Estrutura analítica para inovação organizacional em instituições de pesquisa..	57
Quadro 4 – Categorias da estrutura analítica utilizada no estudo de caso.....	58
Figura 9 – Configuração organizacional da Fiocruz em 2000.....	90
Quadro 5 – Informações necessárias à invenção da Vacina de DNA.....	155
Quadro 6 – Informações necessárias à criação da nova abordagem.....	156
Quadro 7 – Informações necessárias à criação do método de otimização.....	157
Quadro 8 – Relação entre componentes e funções.....	159
Quadro 9 – Funções subdivididas.....	159
Quadro 10 – Componentes e funções	160
Quadro 11 – Grupos de etapas.....	161
Quadro 12 – Etapas em que cada função está presente.....	162
Figura 10 – Etapas, componentes e funções da inovação em vacinas.....	164
Figura 11 – Funções da inovação em vacinas em ordem cronológica.....	169
Figura 12 – Retroalimentações no processo de inovação em vacinas.....	171
Figura 13 – Lacunas na capacitação nacional para inovação em vacinas de DNA.....	182
Figura 14 – Lacunas nas funções em ordem cronológica para vacinas de DNA.....	183
Figura 15 – Funções atuantes em três etapas e fragilidades nacionais.....	185
Quadro 13 – Itens deficientes/inexistentes por função, para três etapas.....	186

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 O CONTEXTO DA INOVAÇÃO EM SAÚDE.....	11
1.2 PROBLEMA, DELIMITAÇÃO, OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA	18
1.3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	24
2 REFERENCIAL TEÓRICO-CONCEITUAL	30
2.1 O PROCESSO DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA.....	30
2.2 PROCESSO INVENTIVO: UMA ESTRUTURA DE ANÁLISE.....	35
2.3 INOVAÇÃO E ORGANIZAÇÃO: UMA ESTRUTURA DE ANÁLISE.....	45
2.4 COMPETÊNCIAS PARA INOVAÇÃO EM VACINAS.....	58
2.4.1 ETAPAS.....	61
2.4.2 FUNÇÕES, COMPONENTES E RETROALIMENTAÇÕES.....	74
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	87
3.1 AS MUDANÇAS ORGANIZACIONAIS.....	87
3.1.1 O AMBIENTE DA FIOCRUZ.....	87
3.1.2 ADOTANDO UMA ESTRATÉGIA.....	94
3.1.3 O AMBIENTE DO CPQAM.....	99
3.1.4 CONSTRUINDO APTIDÕES.....	103
3.2 A VACINA DE DNA CONTRA O VÍRUS DA FEBRE AMARELA.....	125
3.2.1 AS PESQUISAS	125
3.2.2 OS FLUXOS DE INFORMAÇÃO.....	146
3.3 A MATRIZ DE COMPETÊNCIAS.....	158
3.4 A CAPACITAÇÃO NACIONAL.....	173
3.5 GENERALIZANDO OS RESULTADOS.....	188
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	192
REFERÊNCIAS	198
APÊNDICE A – Considerações éticas.....	208
APÊNDICE B – TCLE.....	209
ANEXO A – Nota Técnica da GESTEC.....	211
ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética.....	212

1 INTRODUÇÃO

1.1 O CONTEXTO DA INOVAÇÃO EM SAÚDE

Inovação tecnológica e desigualdades em saúde

Como se pode observar em publicação do Fórum Mundial para Pesquisa em Saúde (Global Forum for Health Research), os impressionantes avanços científicos e tecnológicos no setor saúde, no último século, não impediram a permanência de grandes desigualdades na saúde da população mundial. Por exemplo, 97% dos óbitos de crianças com idade inferior a cinco anos ocorreram em países de renda *per capita* média e baixa, e representaram cerca de 20% dos 57 milhões de mortes no ano de 2002 (GLOBAL FORUM FOR HEALTH RESEARCH, 2004).

É certo que existem muitos fatores que contribuem para as disparidades na saúde mundial, tais como a falta de alimentos, água potável e saneamento básico, bem como deficiências na vigilância epidemiológica, distribuição de bens e serviços de saúde, e formulação de políticas. No entanto, todas as intervenções na área da saúde aproveitam-se das inovações tecnológicas como ferramentas essenciais para alcançar os seus resultados. Portanto, as limitações das tecnologias existentes ou a falta de tecnologias e inovações apropriadas são um fator determinante das desigualdades na saúde mundial, pois impedem que as metas de melhoria sejam alcançadas (MOREL et al., 2005).

Muitas invenções, especialmente da atual era biotecnológica, têm grande potencial para melhorar e salvar vidas. No entanto, estas não foram ainda adequadamente aplicadas para os problemas das populações pobres em todo o mundo. Isso é particularmente verdade para as doenças que afetam principalmente os países em desenvolvimento, como o HIV/AIDS e a tuberculose, bem como as doenças que ocorrem quase exclusivamente nos países em desenvolvimento, como a malária, a doença de Chagas e a leishmaniose (CENTER FOR THE MANAGEMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY IN HEALTH RESEARCH AND DEVELOPMENT, 2006).

No entanto, as doenças prevalentes em países de renda alta são objeto de muito mais investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D) que aquelas presentes predominantemente em países de renda média e baixa, fazendo com que menos de 10% dos gastos mundiais em pesquisa na área da saúde sejam dedicados a doenças ou condições que representam mais de 90% da carga mundial das doenças (ALBUQUERQUE; SOUZA; BAESSA, 2004).

Esses dados são coerentes com a constatação de que muito pouco avanço ocorreu nas últimas décadas no que se refere a novas drogas, vacinas e kits diagnósticos, para as doenças prevalentes nas populações mais pobres. Entre 1975 e 1999, apenas 16 das 1393 novas substâncias comercializadas se destinaram ao combate das doenças tropicais e tuberculose (TROUILLER, 2002).

Impactos da inovação tecnológica em saúde

Melhorar a saúde e a longevidade das populações carentes, um fim em si mesmo, também é uma maneira de alcançar os objetivos de desenvolvimento do milênio relacionados à redução da pobreza. Isso ocorre porque a melhoria na saúde da população não é apenas um resultado do desenvolvimento econômico e social, mas também um dos requisitos fundamentais para que ele ocorra. As conexões entre saúde, redução da pobreza e crescimento econômico a longo prazo são muito mais fortes e poderosas do que geralmente aceito (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2001 apud COSTA; MOREL; BUSS, 2005).

Por outro lado, a inovação tecnológica voltada à saúde pública, além de possibilitar uma melhora na saúde da população, pode ter um impacto imediato no desenvolvimento industrial. Segundo o “Livro Verde” do Ministério da Ciência e Tecnologia, o setor de fármacos, imunobiológicos e outras especialidades da química fina cobrem uma ampla variedade de produtos, com elevado conteúdo tecnológico e alto valor agregado. Esses setores têm implicações estratégicas para o desenvolvimento econômico nacional por causa da inter-relação com grande número de outros setores industriais (BRASIL, 2001 apud COSTA; MOREL; BUSS, 2005).

No Brasil, o desenvolvimento industrial na área da saúde possibilitaria a redução da vulnerabilidade do sistema de saúde brasileiro em relação a possíveis flutuações nos preços de insumos em saúde no mercado internacional. Essa vulnerabilidade ocorre em função da grande dependência externa existente na compra de insumos de saúde, incluindo aquelas realizadas para uso no Sistema Único de Saúde (GADELHA, 2005).

Assim os benefícios indiretos do domínio de novas tecnologias em saúde não seriam pequenos: mais emprego, redução de leitos hospitalares, diminuição de importações, e liberação de recursos para investimentos em outros programas sociais (COSTA; MOREL; BUSS, 2005). A Figura 1 representa, ainda que de forma simplificada, os impactos diretos e indiretos da inovação em saúde, antes mencionados.

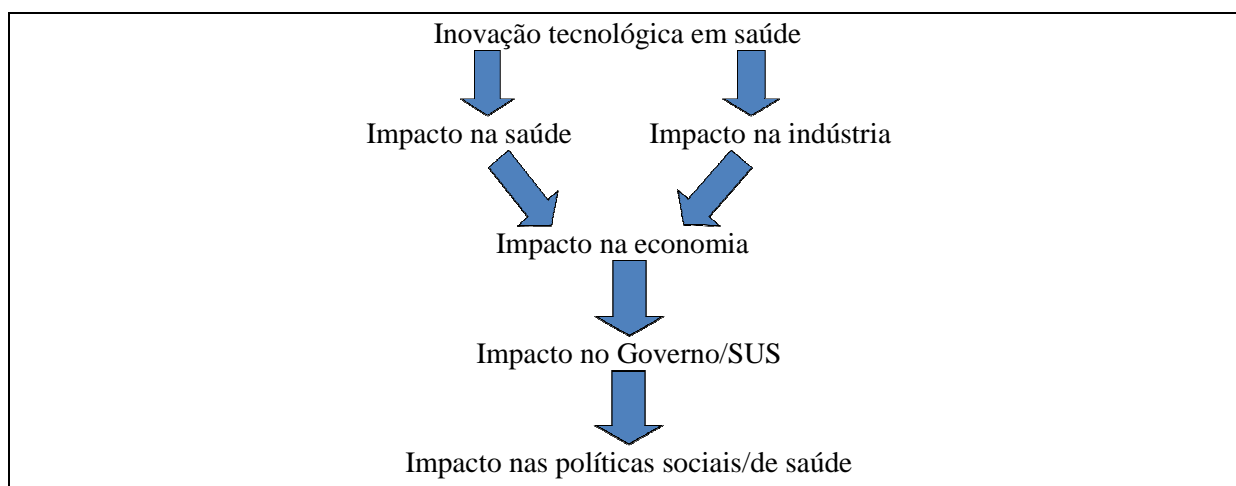


Figura 1 – Impactos da inovação tecnológica em saúde.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Como afirmou Lall (2005, p. 49): “O crescimento sustentado requer uma ascensão permanente pelos degraus da tecnologia”.

Pesquisa e inovação em saúde no Brasil

No que se refere à pesquisa científica, o Brasil tem alcançado ótimos resultados, se utilizarmos indicadores como número de artigos publicados em periódicos indexados. No período entre 1982 e 2001, o crescimento da produção científica brasileira catalogada no Institute for Scientific Information (ISI) foi de 5,6 vezes, mais de 3 vezes o crescimento mundial (BUSS, 2005). De 1990 a 2002 houve um aumento de 218% nesse tipo de

publicação, enquanto que no mesmo período a quantidade de pedidos de patente de invenção de residentes no Brasil depositados no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) somente aumentou 40% (BRASIL, 2008).¹

Achados semelhantes foram obtidos pelo estudo de Ferrer et al (2004, p. DC8, tradução nossa), sobre o setor de biotecnologia em saúde no Brasil:

O estudo de caso sobre o Brasil destacou a considerável força científica existente nas universidades e institutos de pesquisa [...] ambos são produtivos no campo da biotecnologia em saúde. O número de artigos publicados por pesquisadores brasileiros na área de biotecnologia em saúde, na literatura internacional revisada por pares, tem aumentado substancialmente desde o começo dos anos 90 [...]. Sua atividade patentária em biotecnologia em saúde, baseada nos endereços dos inventores nas patentes concedidas da base de dados do USPTO, não é tão forte [...]. Portanto, em contraste com as marcas alcançadas pelas publicações, o patenteamento brasileiro tem sido irregular e limitado.

Esses dados podem indicar uma insuficiência na capacidade de proteger por meio de patentes a tecnologia gerada, mas é mais provável que indiquem a falta de inovação tecnológica no ambiente nacional em geral, e no setor saúde em particular, refletindo a existência de uma “desconexão” entre a produção científica e a produção tecnológica no País (CHAVES; ALBUQUERQUE, 2006). Essa também é a conclusão a que chega Morel (2007, p. 180, tradução nossa) sobre a pesquisa no Brasil na área de doenças negligenciadas: “poucas das descobertas científicas feitas no Brasil levaram a novas drogas para essas doenças infecciosas. [...] uma quantidade insuficiente de pesquisas está sendo traduzida em produtos reais”.

Inovação em saúde e políticas públicas

Como uma das principais ações do Estado brasileiro para reverter esse quadro, foi aprovada em 2004 a chamada Lei da Inovação (BRASIL, 2004), sendo um marco para um novo modelo de interação do mundo da pesquisa científica e tecnológica com o ambiente produtivo da indústria. Entre outras coisas, essa lei preconiza a criação de núcleos de inovação tecnológica em todas as instituições científicas e tecnológicas (ICTs) públicas do Brasil, com o objetivo de promover a proteção do conhecimento gerado e o apoio à inovação e à transferência de tecnologia para o setor produtivo. Com esses e outros novos mecanismos, a Lei cria as bases para a intensificação da parceria ICT-empresa no Brasil.

¹ Esta situação é agravada pelo fato da criação da nova Lei de Patentes (BRASIL, 1996) ter se dado nesse período, possibilitando a concessão de patentes farmacêuticas e biotecnológicas, o que antes não era permitido.

Logo depois, em 2005, foi promulgada a Lei 11.196/2005 (Lei do Bem) (BRASIL, 2005) que, por sua vez, consolida os incentivos fiscais que as pessoas jurídicas (empresas) podem usufruir de forma automática, desde que realizem pesquisa tecnológica e desenvolvimento de inovação tecnológica, inclusive por meio de parcerias com ICTs. Neste sentido, também foi implementada em 2007 a Lei Rouanet para a pesquisa, por meio do Decreto 6.260 (BRASIL, 2007), ampliando os incentivos fiscais das empresas que realizarem projetos de P&D pré-aprovados pelo Governo.

Especificamente na área da saúde, no ano de 2004 foi realizada a II Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (BRASIL, 2005). Esta destacou a necessidade dos órgãos de C&T e de saúde apoiarem a inovação nessa área, mediante a realização de pesquisa estratégica e o desenvolvimento de novos insumos em saúde, incluindo vacinas, bem como por meio do fortalecimento do complexo produtivo da saúde. Além disso, a Conferência preconizou a interface entre a política de ciência e tecnologia e a de saúde, incluindo os aspectos da política industrial associados.

Paralelamente, as agências nacionais de fomento à inovação, como a Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e o Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), passaram a financiar cada vez mais e de novas maneiras os projetos conjuntos de pesquisa entre universidade e empresa, bem como a pesquisa dentro da empresa. Destacam-se o uso dos Fundos Setoriais (áreas de saúde e de biotecnologia) e o remodelamento do programa Profarma, do BNDES. As subvenções econômicas da FINEP e o Fundo Tecnológico (FUNTEC) do BNDES proporcionaram o financiamento não-reembolsável a projetos de novos produtos.

Entre 2003 e 2008, foram elaboradas a Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE) – que inclui a biotecnologia e os fármacos como áreas prioritárias para o País –, a Política Nacional de Biotecnologia e o Plano de Desenvolvimento Produtivo (PDP). Em 2006 foi estabelecido o Programa Inovacina, com diretrizes para a inovação nesta área. Recentemente, foram criados pelo Ministério da Ciência e Tecnologia os Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia, que são projetos colaborativos de pesquisa e desenvolvimento

(P&D) que necessariamente prevêm ações de transferência de tecnologia para o setor produtivo e sociedade.

O Ministério da Saúde, mediante a ação de sua recém criada Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), criou algumas normas e procedimentos para viabilizar o estímulo à inovação tecnológica em saúde e fortalecimento do complexo produtivo da saúde brasileiro (INDÚSTRIA ..., 2009). Destaca-se a criação do eixo “Complexo Industrial da Saúde” (CIS) dentro do programa Mais Saúde (PAC da Saúde), e do Grupo Executivo do CIS – responsável por viabilizar as políticas na área –, bem como a edição da Portaria 978 (BRASIL, 2008). Esta Portaria indicou os insumos de saúde prioritários para o Governo Federal, cujo desenvolvimento e produção serão incentivados por meio de parceria com o BNDES.

Como resultado prático dessas políticas (principalmente da Portaria 978), foram estabelecidas em 2009 parcerias entre vários laboratórios públicos e privados produtores de medicamentos, visando à produção nacional de insumos em saúde até então importados, perfazendo um total de 24 itens (PPPS DA SAÚDE ..., 2009).² Outra importante iniciativa nesse ano diz respeito ao acordo assinado entre a Fiocruz e a multinacional farmacêutica GlaxoSmithKline, para a produção de novas vacinas e realização de P&D conjunta (MINISTÉRIO ..., 2009).

No entanto, há um certo grau de ceticismo entre estudiosos da área no que se refere ao impacto que o novo arcabouço legal e político estabelecido nos últimos anos está tendo na forma de agir das empresas e das instituições de pesquisa no Brasil: “até o momento, e com a ressalva de que muitas dessas iniciativas ainda estão emergindo e em andamento, tais inovações políticas e institucionais têm sido menos bem-sucedidas do que se poderia esperar” (SCHWARTZMAN, 2008, p. 21).

Contexto da inovação em saúde no Brasil

Em resumo, destacam-se alguns aspectos do contexto no qual está inserida a inovação tecnológica em saúde no Brasil:

² Ainda que estes produtos não correspondam a inovações no sentido estrito, e sim a imitações.

- Prevalência no País de doenças infecciosas negligenciadas pela ciência e indústria globais, bem como de doenças crônicas não transmissíveis e outros agravos.
- Dependência nacional de insumos de saúde importados, levando à vulnerabilidade da política de saúde e déficit da balança comercial.
- Novas biotecnologias criando novas possibilidades de prevenção e tratamento, além de redução de custo de produção, constituindo uma “janela de oportunidade” para o desenvolvimento industrial.
- Forte capacidade científica nacional na área biomédica e biotecnológica, com crescimento da qualidade e quantidade da produção científica.
- Patentes não acompanhando o crescimento desta produção científica, o que indica dificuldades para inovação tecnológica em saúde e incipiente vínculo entre ciência e tecnologia (academia e indústria) no Brasil.
- Implementação de políticas públicas promotoras da inovação em saúde no Brasil, mas com impactos ainda abaixo do esperado.
- Limitações das instituições nacionais públicas e privadas no que se refere à geração de tecnologia de ponta na área da saúde, inclusive para as chamadas doenças negligenciadas.

O desafio de se realizar inovação tecnológica voltada à saúde pública no Brasil é comentado por Morel (2007, p. 181, tradução nossa):

Partir da pesquisa em doenças negligenciadas e chegar até o desenvolvimento e a fabricação de produtos que as previnem, tratam e controlam, não será uma tarefa fácil para o Brasil. Áreas que tradicionalmente requeriam pouca tecnologia (como o desenvolvimento de vacinas), dando uma vantagem ao setor público, estão sendo superadas por processos de produção intensivos em tecnologia e caros. Assim, há uma necessidade urgente de se encontrar novos mecanismos, estratégias e políticas [...] que tratem dos fatores chave que afetam a saúde geral da população.

1.2 PROBLEMA, DELIMITAÇÃO, OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA

O problema da pesquisa

Diante do contexto antes exposto, fica clara a importância da inovação tecnológica em saúde para países como o Brasil, especialmente na área das doenças negligenciadas. Também fica claro o esforço que vem sendo desenvolvido pelo Estado brasileiro com vistas a promover esse tipo de inovação; mas acima de tudo fica evidente a grande dificuldade existente para realizá-la.

Aplicando-se conceitos de Edquist (1997) e Lall (2005) relacionados ao processo e ao sistema de inovação – descritos em outra parte deste trabalho –,³ deduz-se que as dificuldades existentes no País para realizar inovações em saúde envolvem limitações na capacitação nacional. Essas limitações não estão permitindo que as instituições gerem de forma eficiente tecnologias que possibilitam inovações, nem “traduzam” de forma eficiente essas tecnologias em novos produtos e processos para uso na saúde pública.

Assim, é preciso encontrar caminhos para aumentar a produção de inovações tecnológicas em saúde no País; mas para tal, é necessário mergulhar na realidade nacional mediante o estudo de casos em que ocorreram processos bem-sucedidos nessa área e a análise das dificuldades envolvidas nesse tipo de processo.

Delimitação do estudo

Ao se buscar uma melhor compreensão da realidade nacional na área da inovação em saúde, é preciso levar em consideração o caráter específico do processo inovador. Neste sentido, os processos pelos quais novas tecnologias são geradas diferem tanto de um setor para outro da economia, como entre os seus subsetores (GELIJS; ROSENBERG, 1995). Isso é especialmente verdadeiro para o setor saúde, onde:

o que funcionou bem para os produtos farmacêuticos pode não funcionar em nada para o atual setor biotecnológico emergente. Além disso, se considerarmos os novos

³ Esses conceitos dizem respeito, respectivamente, ao processo de surgimento das inovações e à capacitação tecnológica nacional, e estão descritos no Referencial Teórico deste trabalho.

procedimentos clínicos ou equipamentos médicos, as condições para a inovação bem-sucedida são provavelmente muito diferentes de outros subsetores da esfera das tecnologias médicas. Mesmo dentro desses subsetores há uma considerável diversidade a esse respeito (GELIJNS; ROSENBERG, 1995, p. 4, tradução nossa).

Além disso, como alerta Edquist (2005, p. 202, tradução nossa):

pode-se esperar que o conjunto de determinantes das inovações e as relações entre eles variem no tempo e no espaço, [...] bem como entre diferentes categorias de inovação. [...] provavelmente haverá variação entre os determinantes de inovações de processo e de produto, bem como entre os determinantes de inovações incrementais e radicais.

Assim, a presente pesquisa enfocou, mais especificamente, a inovação radical de produto, no campo das vacinas (sub-setor da biotecnologia em saúde), atualmente no Brasil.

Mas ao se tratar do tema da inovação, podem ser focalizadas tanto as condições que regem a oferta de novas tecnologias, como as condições que determinam a sua demanda. Isto ocorre porque, de forma genérica, a inovação médica é estimulada por fatores do lado da “oferta” (incluindo, por exemplo, a interdisciplinaridade nas pesquisas) e do lado da “demanda” (incluindo, por exemplo, as regras dos seguros de saúde) (GELIJNS; ROSENBERG, 1995). O presente estudo se concentrou nas condições que influenciam a “oferta” de novas tecnologias em saúde; em especial, no processo de P&D e nas competências a ele relacionadas.⁴

Perguntas condutoras

Diante da delimitação do estudo acima, e conforme a caracterização do problema realizada, o presente estudo buscou responder às seguintes perguntas:

- como ocorre o processo de P&D na geração de tecnologias que possibilitam inovações radicais de produto, no campo das vacinas, na área das doenças negligenciadas, atualmente no Brasil?
- Como as limitações na capacitação nacional dificultam o processo de “tradução” dessas tecnologias em novas vacinas para uso na saúde pública?

⁴ Esta opção guarda coerência com o fato deste trabalho ter sido desenvolvido no âmbito de um programa de Mestrado cujo eixo temático é “Gestão de instituições de ciência e tecnologia em saúde”.

Estratégia de pesquisa

Yin (2005) ensina que nas ciências sociais há várias estratégias possíveis de pesquisa, e a escolha de uma delas deve ser pautada em três condições: a) no tipo de questão de pesquisa proposta; b) na extensão de controle que o pesquisador tem sobre eventos comportamentais atuais; e c) no grau de enfoque em acontecimentos contemporâneos em oposição a acontecimentos históricos. Há vantagem na utilização da estratégia de “estudo de caso”, quando se faz uma questão do tipo “como” ou “por que”, sobre um conjunto contemporâneo de acontecimentos, sobre o qual o pesquisador tem pouco ou nenhum controle (YIN, 2005). A presente pesquisa se enquadra nesta situação e, portanto, utilizou essa estratégia.

Entretanto, o estudo de caso conta com muitas das técnicas utilizadas pelas pesquisas históricas, e se a pesquisa histórica é sobre acontecimentos contemporâneos, esta começa a se sobrepor à estratégia do estudo de caso (YIN, 2005). Gelijns e Rosenberg (1995, p. 6, tradução nossa) defendem da seguinte maneira a abordagem histórica para casos de inovação:

A visão não-histórica da inovação, que ‘sabe como a estória acaba’, continuamente ignora as incertezas que predominavam em uma data anterior [...]. Em contraste, a abordagem histórica [...] fornece as informações que são indispensáveis para uma apreciação completa da complexidade, da criatividade, e da natureza demorada do processo de inovação.

Assim, a presente pesquisa também procurou valorizar a seqüência cronológica dos fatos relacionados ao caso estudado.

O caso

A finalidade das patentes é a proteção de conhecimento técnico com potencial de aumentar a capacidade de geração de riqueza social (BARBOSA, 1999). No entanto, não há garantia de que uma tecnologia com patente depositada tenha este potencial, pois entre os requisitos da patenteabilidade não está a verificação do mesmo, mas apenas da novidade, atividade inventiva e aplicação industrial, juntamente à divulgação social da invenção (BARBOSA, 1999). Assim, se há indícios no Brasil de pouca geração de tecnologias na área da saúde – conforme os baixos níveis de patentes depositadas –, um número ainda menor dessas patentes corresponderia a tecnologias que abrem possibilidade para verdadeiras inovações, e, conseqüentemente, para o aumento da capacidade de geração de riqueza social no país.

A invenção da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela é uma dessas tecnologias. Conforme explicado pelos seus inventores no pedido de patente (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2009):

O vírus da Febre Amarela (FA) é considerado o protótipo da família *Flaviviridae*, representada ainda por vários outros vírus de importância médica causadores de enfermidades graves como a Dengue, Encefalite Japonesa e Febre do Oeste do Nilo (Barrett, 2002). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) mais de 200.000 casos de infecção por FA, incluindo 30.000 mortes, ocorrem anualmente em todo o mundo (sendo 90% dos casos disseminados na África). A estratégia mais segura de prevenção da doença continua sendo a vacinação, considerando que não existe ainda nenhuma droga efetiva contra a infecção por FA. Nos últimos 70 anos mais de 400 milhões de pessoas foram globalmente vacinadas com a vacina FA de vírus-atenuado (17DD), considerada bastante segura e eficaz. Apesar do sucesso da vacinação em massa com a 17DD, que é capaz de induzir tanto resposta duradoura por anticorpos neutralizantes como resposta citotóxica por células T (Poland, Calisher *et al.*, 1981; Reinhardt, Jaspert *et al.*, 1998), a reversão genética do vírus vacinal atenuado para a forma virulenta da FA vem sendo sistematicamente reportada na literatura [revisado em (Liu, 2003)]. Em alguns casos a recombinação viral foi diretamente associada com o aumento da severidade sintomatológica (Monath, Arroyo *et al.*, 2002) podendo até culminar com reações fatais (Vasconcelos, Luna *et al.*, 2001; Lefevre, Marianneau *et al.*, 2004). Diante deste cenário o desenvolvimento de novas estratégias de vacinação, como vacinas de DNA codificando seqüências virais específicas (Donnelly, Ulmer *et al.*, 1997; Lewis e Babiuk, 1999; Robinson, 1999; Schultz, Pavlovic *et al.*, 2000) é de fundamental importância para o desenvolvimento de estratégias vacinais ainda mais seguras.

Desenvolvida no Departamento de Virologia e Terapia Experimental do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, unidade da Fundação Oswaldo Cruz em Pernambuco, a vacina de DNA contra o vírus da febre amarela utiliza uma das abordagens mais recentes e inovadoras neste campo – a imunização genética. A vacina foi testada no Instituto de Tecnologia de Imunobiológicos da Fiocruz e na Universidade Johns Hopkins, EUA, obtendo resultados bastante promissores. Ela foi capaz de induzir no sistema imune de animais respostas semelhantes àquelas induzidas pela 17DD, a vacina convencional; e de forma surpreendente fez sobreviver 100% dos camundongos no desafio letal com injeção intra-cerebral do vírus (em fase de elaboração).⁵

Em função dos significativos resultados alcançados e das vantagens potenciais das vacinas de DNA em relação às vacinas tradicionais – como a estimulação de respostas tanto das células B como T, maior estabilidade da vacina, maior facilidade de fabricação, transporte e conservação, e maior segurança (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010) –, a

⁵ *Draft* de artigo científico de autoria de Ernesto Marques e Rafael Dhália, com o título “Development and validation of three naked DNA-based vaccine candidates against yellow fever virus infection”.

invenção tem despertado o interesse do setor produtivo nacional e internacional. Atualmente, estão em processo de negociação parcerias com empresas visando à realização das próximas etapas do desenvolvimento da vacina.

Assim, a vacina de DNA contra o vírus da febre amarela representa um caso atual exitoso de geração de tecnologia que possibilita uma inovação radical de produto, no campo das vacinas, na área das doenças negligenciadas. Mas a sua “tradução” em um novo produto para uso na saúde pública implicará no enfrentamento de grandes desafios e dificuldades existentes atualmente no ambiente nacional.

Objetivos do estudo

O objetivo geral do presente estudo foi:

- analisar o processo de desenvolvimento da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.

Para realizar esse objetivo, levou-se em consideração a conclusão a que chegou Rosenberg (2006, p. 350) na revisão crítica que efetuou de vários estudos empíricos sobre inovação:

Em vez de focalizar exclusivamente a produção de inovações em momentos muito separados no tempo, uma abordagem mais profícua talvez seria a de reconstituir o crescimento e a evolução de uma dada forma organizacional envolvida com os processos de pesquisa e inovação, num esforço para proporcionar uma análise algo mais profunda da evolução dos processos e fluxos de informação responsáveis pelo sucesso (ou fracasso) na produção de inovações, ao longo de um período de tempo.

Assim, foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

- a) Descrever e analisar a evolução organizacional que possibilitou a invenção da vacina;
- b) Descrever os processos de P&D relacionados à invenção da vacina e analisar os seus respectivos fluxos de informação.
- c) Construir uma matriz descritiva das competências necessárias à inovação em vacinas;
- d) Analisar, com base na matriz construída, a capacitação nacional para as próximas etapas do desenvolvimento da vacina estudada.

Justificativa

Fagerberg (2005, p. 19) comenta que já há um bom entendimento do papel desempenhado pela inovação na mudança econômica e social de longo prazo, e que tanto formuladores de políticas quanto líderes empresariais estão interessados em maneiras de promovê-la. No entanto, “apesar da grande quantidade de pesquisas nesta área durante os últimos cinquenta anos, sabemos muito menos sobre porque e como ocorre a inovação do que a que ela conduz” (FAGERBERG, 2005, p. 20, grifo e tradução nossa). A presente pesquisa busca contribuir para um maior entendimento de como ocorrem processos bem-sucedidos de inovação tecnológica em saúde no Brasil.

Edquist (2005) entende que no campo dos sistemas de inovação, “é importante prosseguir o trabalho explanatório em um nível micro ou médio de agregação” (EDQUIST, 2005, p. 202, tradução nossa). Este trabalho diz respeito a um estudo de caso voltado a uma tecnologia específica – no caso, uma vacina.

Chaves e Albuquerque (2006, p. 537) afirmam que, no Brasil, “estudos de caso voltados para casos particulares de interação entre a dimensão científica e tecnológica são necessários”. O presente estudo trata do caso de uma pesquisa em instituição científica nacional que gerou uma nova tecnologia biomédica.

Ruttan (2001, p. 82, tradução nossa) comenta que “nossa compreensão dos processos internos que condicionam a produtividade de uma organização de pesquisa, e a relação desses processos internos com o ambiente externo, é surpreendentemente fraca”. Este estudo analisa as mudanças organizacionais de uma instituição de pesquisa, relacionando-as ao seu desempenho.

Entre os instrumentos propostos pelo Programa Nacional de Competitividade em Vacinas (Inovacina) para o desenvolvimento e a inovação, está “identificar os principais gargalos para o desenvolvimento de cada vacina” (CARVALHEIRO, 2005, p. 275). Além disso, Rezaie e colegas (2008, p. 640, tradução nossa) afirmam: “Para garantir o sucesso do Brasil na inovação tecnológica em saúde [...] uma apreciação mais completa dos significativos desafios e complexidades de um empreendimento relacionado ao desenvolvimento de produtos

farmacêuticos é de crucial importância”. Este estudo tem como objetivos específicos construir uma matriz descritiva das competências necessárias à inovação em vacinas e analisar a capacitação nacional para realizar inovações de produto na área de vacinas de DNA.

Machado (2010) comenta que o Brasil conta com poucos estudos empíricos sobre o ambiente e as práticas dos atores da atividade científica. Este trabalho descreve e analisa o ambiente e as atividades dos principais atores envolvidos no processo que levou à invenção da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.

Assim, este estudo poderá gerar subsídios para gestores de instituições de ciência e tecnologia, na medida em que descreve os processos organizacionais que resultaram na geração de novas tecnologias patenteadas. Também poderá inspirar jovens cientistas, ao descrever características de pesquisa aplicada exitosa. E contribuirá para a formulação de estratégias para inovação em saúde, ao identificar as competências necessárias em cada uma das etapas do processo de inovação em vacinas e as dificuldades existentes no ambiente nacional. Neste sentido, ajudará inclusive no planejamento das etapas futuras do desenvolvimento da vacina de DNA estudada.

Estudos desse tipo são úteis e necessários para o aperfeiçoamento da participação da Fiocruz e das demais instituições ligadas ao complexo industrial da saúde nacional no processo de inovação tecnológica em saúde no Brasil e no mundo.

1.3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Unidades de análise

Em sua análise dos estudos empíricos sobre inovação, Rosenberg (2006, p. 350) conclui que a mudança da unidade de análise, de forma a possibilitar o estudo da evolução da forma organizacional responsável pela pesquisa e inovação, poderia proporcionar um conjunto mais rico de estudos e conclusões do que os disponíveis atualmente. Ao mesmo tempo, porém, Rosenberg (2006, p. 350) observa que “restringir a unidade de análise à empresa individual

também causa problemas nesses estudos empíricos, devido à falta de atenção aos relacionamentos entre empresas, os quais têm frequentemente um papel central no entendimento da mudança técnica”.

Assim, para atingir os objetivos deste estudo de caso, foram incorporadas as seguintes unidades de análise:

1. O processo de mudança organizacional que possibilitou a invenção;
2. O processo inventivo da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela;
3. A capacitação nacional para inovação em vacinas de DNA.

A incorporação da unidade 1 possibilitou ao estudo capturar a “evolução da forma organizacional” responsável pela geração da tecnologia; e ao mesmo tempo, por não se restringir a uma organização individual, possibilitou a inclusão de eventos ocorridos não somente no CPqAM, mas também na Fiocruz em nível central. A inclusão da unidade 2 também proporcionou a ultrapassagem dos limites da organização individual, mediante a inclusão de eventos relacionados ocorridos em outras instituições.

Além disso, o estudo se deteve em algumas outras condições contextuais do caso (YIN, 2005), presentes no ambiente da Fiocruz e do CPqAM antes das mudanças organizacionais estudadas, bem como relacionadas à idéia maior que baseou o processo inventivo estudado. Da mesma forma, o estudo também analisou aspectos mais amplos da capacitação nacional para inovação em vacinas que ultrapassam os limites do caso estudado. A Figura 2 representa graficamente o presente estudo de caso.

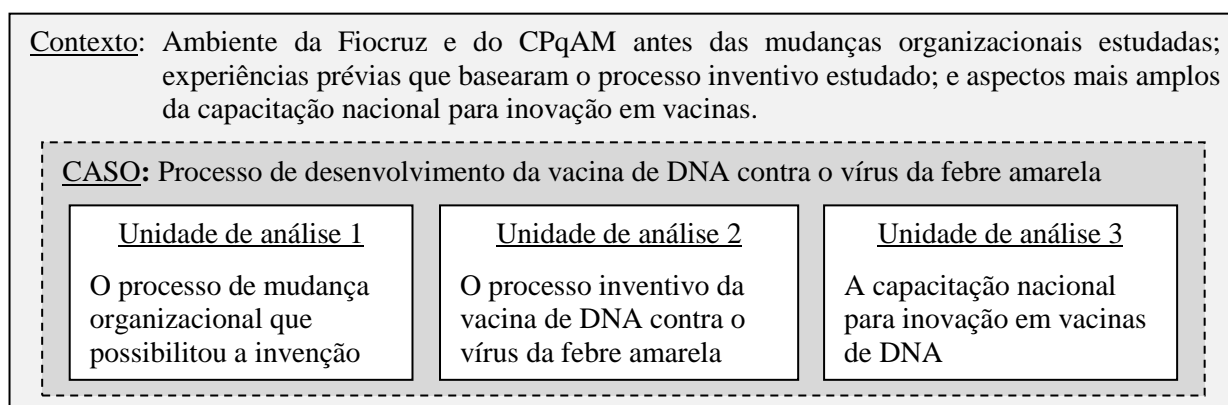


Figura 2 – Estudo de caso único com unidades de análise incorporadas
 Fonte: Adaptado de Yin (2005)

Estratégia e técnicas de análise

O estudo tem caráter descritivo e explanatório. As descrições e análises se basearam em proposições teóricas (YIN, 2005) das seguintes disciplinas:

- a) **Gestão Estratégica.** Foi utilizada a teoria das aptidões dinâmicas conforme exposto por Nelson, em associação ao modelo do instituto de pesquisa apresentado por Ruttan e aos modelos de organização profissional e diversificada de Mintzberg, especialmente para analisar o processo de mudança organizacional que possibilitou a invenção;
- b) **História da tecnologia.** Foi utilizado o modelo de síntese cumulativa desenvolvido por Usher, em associação a conceitos do método de análise da solução de problemas técnicos utilizado por Gibbons e Johnston, especialmente para analisar o processo inventivo da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela;
- c) **Gestão de projetos de P&D.** Foram utilizados os conceitos de etapas, atividades, componentes e funções da inovação em vacinas, a partir de autores como Homma, Mahoney, Morel, Greco e Gregersen, especialmente para analisar a capacitação nacional para inovação em vacinas de DNA.

A técnica específica de análise utilizada foi a de adequação ao padrão (YIN, 2005). Neste sentido, foram desenvolvidas estruturas analíticas para inovação organizacional em instituições de pesquisa e para fluxo de informações no processo inventivo, além da matriz integrando os conceitos de etapas, componentes e funções da inovação em vacinas, as quais corresponderam aos padrões utilizados para a análise do caso.

Fontes de dados

O acesso aos dados e pessoas durante a realização do estudo foi autorizado por escrito pelo atual Diretor do Centro de Pesquisas, bem como pelo Coordenador do projeto da vacina. Essas autorizações foram obtidas sem dificuldades, em virtude da relação de confiança já existente entre essas pessoas e o autor do estudo, o qual trabalha há alguns anos no Núcleo de Planejamento e no Núcleo de Inovação Tecnológica do Centro.

Foram realizadas entrevistas abertas e semi-estruturadas com quatro sujeitos, correspondendo a um total de aproximadamente 7 horas e meia de gravação. Os sujeitos da pesquisa foram dois pesquisadores e uma estudante participantes das pesquisas relacionadas à vacina (um dos pesquisadores também é ex-gestor do LaViTE), e um ex-gestor do CPqAM. Cada sujeito foi entrevistado sobre temas relacionados a uma ou mais unidades incorporadas de análise e elementos contextuais do caso, conforme Quadro 1 abaixo. Na narrativa do caso realizada na seção de Resultados e Discussão deste trabalho, convencionou-se utilizar as denominações de “pesquisador médico”, “biólogo molecular”, “diretor do Centro” e “estudante de graduação”, ao serem referidos os sujeitos da pesquisa.

	Ex-gestor do CPqAM	Pesquisador e ex-gestor do LaViTE	Pesquisador	Estudante
Ambiente da Fiocruz e do CPqAM antes das mudanças organizacionais estudadas	X			
O processo de mudança organizacional que possibilitou a invenção da vacina	X	X		
O processo inventivo da vacina		X	X	X

Quadro 1- Temas de entrevistas e sujeitos da pesquisa.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Haja vista que o estudo, além de ter um componente histórico, é proporcionado em grande medida pelo relato de cientistas, o qual depende de comprovação técnica, o uso de documentos se mostra imperativo (RILEY, 1963 apud GIL, 2009). Assim, foram analisados os seguintes documentos relacionados ao caso: projeto técnico (“*technical proposal*”) encaminhado ao National Institutes of Health (NIH), notificação de invenção, pedido de patente da vacina de DNA, draft de artigo científico sobre a vacina, plano de gestão para as próximas fases do projeto da vacina, documentos referentes ao plano quadrienal 2001-2004 da Fiocruz, plano quadrienal 2005-2008 da Fiocruz, relatórios de atividade do CPqAM de 1997 a 2008, Relatório de atividade da Fiocruz do ano 2000, registros em arquivos do Núcleo de Planejamento, Assessoria de Comunicação e Núcleo de Inovação Tecnológica do CPqAM, artigos jornalísticos relacionados ao caso e edições do boletim Informe CPqAM de 2002 até 2009.

Para a primeira e a segunda unidades de análise foram realizadas triangulações de dados envolvendo entrevistas, análise documental e de registros em arquivo (YIN, 2005). Para a terceira unidade foi utilizada principalmente a análise bibliográfica.

Estrutura do trabalho

Como visto, a primeira parte deste trabalho, denominada de *Introdução*, se dedica a descrever e analisar o contexto da inovação em saúde no Brasil, discutindo sua importância, o esforço governamental em promovê-la e as dificuldades em realizá-la. Também é feita a delimitação e justificativa do próprio estudo, incluindo a definição da estratégia e dos objetivos do mesmo, bem como a apresentação do caso estudado. Por fim, também constam nesta parte do trabalho os procedimentos metodológicos que foram utilizados na pesquisa, incluindo a indicação das unidades, estratégia e técnicas de análise, bem como as fontes dos dados.

A segunda parte do trabalho, denominada de *Referencial Teórico-Conceitual*, aborda as teorias, conceitos e perspectivas que foram utilizadas e embasaram a presente pesquisa. Foram abordados o processo da inovação tecnológica em geral, o processo inventivo, a inovação organizacional, e as competências para inovação em vacinas – incluindo aspectos relacionados a suas etapas, funções e componentes. Nesta parte do trabalho também foram desenvolvidas estruturas analíticas para o fluxo de informações no processo inventivo e para a inovação organizacional em instituições de pesquisa, as quais foram utilizadas na descrição e análise do caso, presentes na parte seguinte do trabalho.

A terceira parte do trabalho, denominada de *Resultados e Discussão*, traz a descrição e análise do processo de geração da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela. Este processo foi dividido em duas seções, sendo a primeira relativa às mudanças organizacionais na Fiocruz e no CPqAM que possibilitaram a invenção, e a segunda relativa ao projeto da vacina de DNA propriamente dito. Na primeira seção trata-se do ambiente anterior de ambas organizações e de eventos que vão desde a adoção de uma nova estratégia na Fiocruz até a construção de novas aptidões organizacionais no CPqAM. Na segunda seção, trata-se das pesquisas realizadas e dos seus respectivos fluxos de informação, relacionados à invenção da vacina.

Nos *Resultados e Discussão* também se explica como foi construída a matriz de competências para inovação em vacinas, mediante a integração de diversos enfoques conceituais, e faz-se a análise da capacitação nacional para inovação em vacinas de DNA, com base nessa matriz. São enfatizadas as competências necessárias e a capacitação nacional para as próximas etapas do desenvolvimento da vacina objeto deste estudo. Ao final desta terceira parte do trabalho foi incluída uma seção voltada a destacar os achados do estudo que podem ser generalizados para outros casos e situações, no âmbito do sistema e do processo de inovação em saúde no Brasil.

Finalmente, a última parte do trabalho, denominada de *Considerações Finais*, apresenta as conclusões, os limites e as recomendações do estudo; quando se tenta extrair suas implicações para a teoria, a gestão e a política na área da inovação em saúde em geral, e no campo das vacinas em particular. Seguem-se então as referências bibliográficas utilizadas no trabalho, e os anexos e apêndices relativos às considerações éticas, termo de consentimento livre e esclarecido utilizado, nota técnica da Coordenação de Gestão Tecnológica da Fiocruz, e parecer final do Comitê de Ética na Pesquisa do CPqAM.

2 REFERENCIAL TEÓRICO-CONCEITUAL

2.1 O PROCESSO DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA

Histórico

Durante a maior parte da história da humanidade, as atividades práticas têm sido aperfeiçoadas por “melhoradores de tecnologia”, os quais não conheciam nenhuma ciência, nem tampouco teriam obtido disso uma grande ajuda, caso conhecessem (STOKES, 2005). Algumas exceções ocorreram durante a história, como na experiência da Escola de Alexandria, na Antiguidade, e no período da Revolução Puritana da Inglaterra do século XVII, em que a ciência produziu conhecimento útil para a tecnologia. Outro marco na história foram as universidades de pesquisa criadas na Alemanha do Século XIX (BAIARDI, 1997).

No entanto, uma ressalva deve ser feita quanto à área biomédica, pois desde o tempo dos hipocráticos, o significado humano do conhecimento biomédico colocou o centro de gravidade dessa pesquisa exatamente nas considerações de uso, na aplicação (STOKES 2005), apesar de poucas soluções efetivas para os problemas de saúde terem sido desenvolvidas até relativamente pouco tempo.

A relação entre ciência e tecnologia se modificou definitivamente com a “Segunda Revolução Industrial” no final do século XIX, quando os progressos da física conduziram à energia elétrica, os avanços da química levaram às novas anilinas sintéticas e os da microbiologia deram origem a melhorias significativas na saúde pública. Essa tendência acelerou-se no século XX, com mais e mais tecnologia realmente baseada na ciência (STOKES, 2005), o que levou ao surgimento dos laboratórios de pesquisa industriais como principal “locus” da inovação tecnológica (NELSON, 2006).

Em que pese este papel das empresas e dos seus laboratórios na inovação tecnológica, as universidades e institutos de pesquisa públicos e privados também tiveram uma função nesse processo. Na realidade, tanto o laboratório de pesquisa industrial como a estação experimental

agrícola e a universidade de pesquisa, que emergiram na segunda metade do século XIX, foram os responsáveis pela institucionalização do processo de transformação do capital intelectual e físico em novo conhecimento e nova tecnologia (MOWERY, 1990 apud RUTTAN, 2001). Na história brasileira, é digno de nota o exemplo de Oswaldo Cruz e Carlos Chagas, com suas pesquisas no Instituto de Manguinhos no início do século XX, caracterizadas pelos objetivos de aplicação.

Nos últimos anos, tem havido uma explosão de novos arranjos institucionais, por meio dos quais uma empresa individual ou um grupo delas financia as pesquisas de laboratórios universitários recebendo em troca algum tipo de acesso prioritário a essas pesquisas e suas descobertas, o que pode levar ao desenvolvimento de novos produtos e processos (NELSON, 2006). A esta nova maneira de inovar muitos têm chamado de “*open innovation*”, conceito que se baseia no fato de que boas idéias podem vir de fora da empresa (CHESBROUGH, 2003).

Os ramos mais engajados nessas atividades são os integrados por grandes empresas, que consideram as pesquisas acadêmicas altamente importantes para as mudanças tecnológicas do seu interesse. Tais ramos abrangem principalmente as indústrias farmacêutica, química e de produtos agrônômicos e eletrônicos, e campos como o das ciências biológicas e da computação. Assim, o estímulo ao progresso técnico vem se transformando crescentemente numa motivação articulada para o apoio público às pesquisas universitárias (NELSON, 2006).

Conceitos

Segundo o Manual de Oslo (ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2004), uma inovação tecnológica de produto é a implantação/comercialização de um produto com características de desempenho aprimoradas, de modo a fornecer objetivamente ao consumidor serviços novos ou aprimorados. Uma inovação de processo tecnológico é a implantação/adoção de métodos de produção ou comercialização novos ou significativamente aprimorados.

A inovação tecnológica de produto pode assumir duas formas abrangentes: produtos tecnologicamente novos e produtos tecnologicamente aprimorados. Um produto

tecnologicamente novo é um produto cujas características tecnológicas ou usos pretendidos diferem daqueles dos produtos produzidos anteriormente. Tais inovações podem envolver tecnologias radicalmente novas, podem basear-se na combinação de tecnologias existentes em novos usos, ou podem ser derivadas do uso de novo conhecimento. Esse tipo de inovação muitas vezes é chamado de “radical” (ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2004).

Um produto tecnologicamente aprimorado é um produto existente cujo desempenho tenha sido significativamente aprimorado ou elevado. Um produto simples pode ser aprimorado (em termos de melhor desempenho ou menor custo) através de componentes ou materiais de desempenho melhor; ou um produto complexo que consista em vários subsistemas técnicos integrados pode ser aprimorado através de modificações parciais em um dos subsistemas. Esse tipo de inovação muitas vezes é chamado de “incremental” (ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2004).

Uma inovação tecnológica de produto/processo em nível mundial ocorre na primeira vez em que um produto ou processo novo ou aprimorado é implantado. Inovação tecnológica de produto/processo em nível da região ou país ocorre quando é implantado um novo produto ou processo em um determinado território. Inovação tecnológica de produto/processo em nível da empresa ocorre quando é implantado um novo produto ou processo que seja tecnologicamente novo para a unidade em questão, mas que já tenha sido implantado em outras empresas e setores (ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2004).

Dentro da teoria dos sistemas nacionais de inovação, um conceito importante é dado por Lall (2005, p. 26), e se refere à “capacidade tecnológica nacional”, que é “o conjunto de habilidades, experiências e esforços que permitem que as empresas de um país adquiram, utilizem, adaptem, aperfeiçoem e criem tecnologias com eficiência”. Alguns autores utilizam o termo “capacitação nacional” em um sentido semelhante a este (QUENTAL; SALLES FILHO, 2006).⁶

⁶ Neste trabalho, foi utilizada a expressão mais específica “capacitação nacional para inovação”, referindo-se às habilidades, experiências e esforços que permitem que as instituições **criem** tecnologias com eficiência.

Características

Segundo Edquist (1997, p. 1, tradução nossa):

Os processos através dos quais surgem as inovações tecnológicas são extremamente complexos; eles têm a ver com o surgimento e a difusão de elementos de conhecimento (i.e., possibilidades científicas e tecnológicas), bem como com a ‘tradução’ destes em novos produtos e processos de produção.

Em outras palavras, este processo envolve, por um lado, a geração de conhecimentos e tecnologias que tornam possíveis as inovações, e, por outro, a “tradução” desses conhecimentos e tecnologias em novos produtos e processos de produção.

Entre os aspectos elencados por Nelson (2006), referentes aos processos pelos quais as novas tecnologias são geradas, estão: o considerável grau de incerteza envolvido e o fato de existirem normalmente múltiplos empreendedores de P&D. No que se refere ao primeiro aspecto, Gelijns e Rosenberg (1995) ensinam que as atividades de P&D são conduzidas em um ambiente de informações insuficientes, e por isso, no início do processo o nível de incerteza é elevado. No processo de aprendizagem da inovação, então, as informações são acumuladas e as incertezas reduzidas, normalmente ao longo de grandes períodos de tempo (GELIJNS; ROSENBERG, 1995).

Quanto ao segundo aspecto, Nelson (2006) afirma que a máquina capitalista das inovações acaba definindo um caminho que assegura múltiplas fontes de iniciativas, através de uma competição real entre aqueles que apostam em diferentes idéias. Isto se dá num contexto em que há um amplo acesso ao conhecimento genérico básico necessário para ponderar inteligentemente as possibilidades existentes, e fortes incentivos para prestar atenção aos sinais do mercado e para cortar as perdas quando fica claro que se optou por um caminho perdedor.⁷

⁷ A proposição de Nelson talvez não se aplique integralmente aos casos de países socialistas, ou daqueles onde o setor produtivo é dominado por instituições estatais, como no caso da indústria de vacinas no Brasil. Para críticas quanto à aplicabilidade, para países em desenvolvimento, do enfoque relacionado à pesquisa-produção nos países desenvolvidos, ver Dagnino (2004). Para uma análise do desenvolvimento tecnológico em saúde em um país socialista, ver Thorsteinsdóttir (2004).

Assim, quando um ramo ou uma área tecnológica é nova, uma grande variedade de aproximações à inovação tecnológica – ou de estratégias – é adotada pelas diversas empresas. No entanto, conforme a experiência aumenta, algumas das abordagens começam a parecer melhores do que outras; e as empresas que fizeram as escolhas corretas saem-se melhor, enquanto aquelas que não as fizeram precisam assimilá-las, ou abandonar a competição. Conforme um ramo ou uma tecnologia amadurece, observa-se uma significativa redução do número de empresas envolvidas e, em alguns casos, o surgimento de um “projeto dominante”, com todas as empresas sobreviventes produzindo alguma variante deste projeto voltada para o nicho que elas encontraram (NELSON, 2006).

Segundo Dosi (2006), estudos empíricos têm sugerido que o processo de inovação é caracterizado pelos seguintes aspectos:

- a) O crescente papel (ao menos, a partir do século XX) de insumos científicos no processo de inovação.
- b) A crescente complexidade das atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D), tornando o processo de inovação uma questão de planejamento a longo prazo para as empresas e demais organizações, e depondo contra a hipótese de imediatas respostas de inovação pelos produtores face a mudanças nas condições do mercado.
- c) Uma significativa correlação entre os esforços de P&D (como aproximação dos insumos do processo inovador) e o produto da inovação (medido pelas atividades de patenteamento) em diversos setores produtivos, e a ausência, em comparações transversais entre países, de evidentes correlações entre o mercado e os padrões da demanda de um lado, e o produto da inovação do outro.
- d) Uma significativa quantidade de inovações e aperfeiçoamentos originando-se do “aprendizado pela execução” (“*learning-by-doing*”), que geralmente se incorpora em pessoas e organizações (principalmente firmas).
- e) Não obstante a crescente formalização institucional da pesquisa, as atividades de pesquisa e inovação mantêm uma intrínseca natureza de incerteza: isto se contrapõe a qualquer hipótese de um conjunto de escolhas tecnológicas conhecidas ex-ante.
- f) A evolução das tecnologias através do tempo apresenta certas regularidades significativas e, muitas vezes, somos capazes de definir as “trajetórias” da mudança

em termos de certas características tecnológicas e econômicas dos produtos e processos.

- g) A mudança técnica, portanto, não ocorre ao acaso, pois tanto as direções da mudança técnica são muitas vezes definidas pelo estado da arte da tecnologia já em uso, como a probabilidade de empresas e organizações alcançarem avanços técnicos depende, entre outras coisas, dos níveis tecnológicos já alcançados por essas empresas e organizações.

Na descrição de seu modelo analítico de “paradigmas tecnológicos”, Dosi comenta que as atividades localizadas entre a “ciência” e a “produção” (ou seja, na “tecnologia”), tendo como objetivo o progresso técnico, ainda apresentam muitos procedimentos e características semelhantes à ciência. Assim, seriam caracterizadas pela atividade de resolução de problemas através de linhas definidas pela natureza do paradigma (DOSI, 2006). Isso nos leva à questão do processo inventivo.

2.2 PROCESSO INVENTIVO: UMA ESTRUTURA DE ANÁLISE

A teoria da síntese cumulativa

Seguindo-se a divisão que fez Schumpeter para a mudança técnica – sendo “invenção” a criação de novas tecnologias, “inovação” a sua introdução comercial, e “difusão” a sua disseminação –, a fase da invenção tem sido, de longe, a menos estudada de todas (ARTHUR, 2007).

Abbott Payson Usher, “provavelmente o mais metucioso investigador, no século XX, da história da tecnologia” (ROSENBERG, 2006, p. 87), elaborou modelos para o surgimento da novidade e para a invenção estratégica (USHER, 1993). Ainda que desenvolvido há relativamente muito tempo (originalmente publicado em 1929), “o modelo de Usher tem mantido sua atualidade” (RUTTAN, 2001, p. 68). Ele tem servido de base para algumas abordagens recentes sobre inovação tecnológica (RUTTAN, 2001), e seus postulados gerais

têm sido confirmados em estudos de casos recentes na área da inovação médica (GELIJNS; ROSENBERG, 1995).

Usher preocupou-se mais em analisar a natureza do processo inventivo e as forças que influenciavam os eventos em nível técnico, sendo proponente da teoria denominada “síntese cumulativa” (ROSENBERG, 2006).

Segundo Usher, a novidade emerge no pensamento e na ação em diferentes níveis de comportamento. Um nível mais baixo seria aquele onde ocorre o surgimento progressivo de novas habilidades manuais, resultando no corpo de experiência empírica que é representado pelas artes e pelos ofícios. Essas realizações geralmente seriam dominadas pela percepção e não pelo pensamento (USHER, 1993).

Num nível relativamente mais alto, estariam as invenções baseadas no conhecimento empírico, como, por exemplo, o conhecimento de materiais, pois essas realizações envolveriam a formulação de conceitos abstratos. Em um nível ainda mais alto, estaria a tentativa de organizar conceitos em sistemas, como na formulação de um corpo de conhecimento científico. Assim, as invenções baseadas no conhecimento científico ordenado devem ser concebidas como fatos que ocorrem num nível ainda mais alto que aquelas baseadas no conhecimento empírico (USHER, 1993).

Segundo Usher (1993, p. 89), “as realizações nos níveis mais altos implicam que alguma realização precedente num nível mais baixo é essencial à realização do padrão, conceito, ou modo de ação particular. Relações e ações [...] envolvem uma ampla faixa de atividade mental em vários níveis”.

Quanto ao modelo de invenção proposto por Usher (1993), este se encontra em uma posição intermediária entre o que o autor denominou de “posição transcendentalista” e o que denominou de “conceito da invenção como um processo social” (USHER, 1993, p. 91).

Segundo Usher, os transcendentalistas atribuem as novidades a uma inspiração de gênio; a inovação seria realizada por homens com dotes especiais, que de tempos em tempos alcançam um conhecimento direto da verdade essencial através do exercício da intuição. Neste caso, a

invenção seria considerada como um conjunto de itens independentes, cada um deles de proporções massivas e realizado por um processo incondicionado e inexplicável de revelação ou percepção intuitiva (USHER, 1993).

Já os sociólogos analisados por Usher, proponentes do conceito de processo, apresentam o surgimento da novidade como um acúmulo de muitos itens individuais num período de tempo relativamente longo. A magnitude do item individual é pequena, mas através da síntese cumulativa o produto torna-se importante. Até este ponto, há concordância entre eles e Usher; no entanto, na discussão da gênese do item individual, aqueles sociólogos tomam uma posição essencialmente mecanicista, onde o processo acontece sob pressões de necessidade. Nessa visão, os resultados finais do processo são considerados implícitos no conjunto total de possíveis relações, de modo que o desenvolvimento total dessas potencialidades é apenas uma questão de tempo. Assim, a importância do esforço e da realização individuais é minimizada (USHER, 1993).⁸

O modelo de Usher se baseia na psicologia Gestalt, que “oferece uma explicação do processo de invenção que é intermediário entre o indeterminismo místico dos transcendentalistas e o determinismo mecanicista das teorias sociológicas” (USHER, 1993, p. 91).

Na análise Gestalt, as grandes realizações são apresentadas como uma classe especial de atos de intuição, que envolvem a síntese de muitos itens derivados de outras ações de discernimento. A intuição, por sua vez, não é considerada um fenômeno raro e incomum, nem uma resposta relativamente simples à necessidade, que pode supostamente ocorrer sem resistência ou demora. Desse modo, o processo social da inovação consistiria, na sua totalidade, de atos de discernimento de diferentes graus de importância e em muitos níveis de percepção e pensamento, que convergiriam, no decorrer do tempo, em direção a sínteses massivas (USHER, 1993).

Sobre as condições que tornam possível o ato individual de intuição, esclarece Usher (1993, p. 95):

⁸ Em sua revisão sobre as teorias da invenção e da descoberta científica, desenvolvidas pelos filósofos, historiadores, psicólogos e sociólogos da ciência, Machado (2010, p. 126), conclui, de forma semelhante a Usher, que “o indivíduo, tal qual é descrito pela literatura, ora está ausente, ora é todo-poderoso, ora é intercambiável”.

O estado de alerta em relação a um problema era [...] uma condição necessária para a realização do discernimento intuitivo. [...] Uma vez que essas tensões foram organizadas, mais cedo ou mais tarde alguma configuração favorável de pensamento ou das coisas *revelará* a solução ‘pelas propriedades intrínsecas aos dados’.

Usher (1993, p. 95) chama atenção para a particularidade dos dados que dispara o processo dinâmico de solução: “Quando uma nova relação está envolvida, um padrão altamente específico deve ser apresentado a uma mente ativamente envolvida com o problema, que pode ser solucionado apenas pela percepção dessa relação particular”. Assim, “um padrão em particular deve ocorrer simultaneamente e em relação percebida com outro padrão, com o qual ele pode ser combinado numa nova síntese” (USHER, 1993, p. 113). No entanto, Usher (1993, p. 97) afirma que “essas condições não podem ser criadas deliberadamente pelo indivíduo que busca a solução. O alcance de uma solução não pode ser suposto em qualquer momento particular”.

Dito isto, pode-se descrever de forma mais objetiva o modelo de Usher para o processo de surgimento da novidade. Este seria composto de uma seqüência genética de quatro passos, ilustrados pela Figura 3:

1. A **percepção de um problema**, que é concebido como um padrão incompleto e insatisfatório, sendo tipicamente uma necessidade não satisfeita. É representado por um círculo incompleto.
2. A “**preparação do palco**”, no qual são apresentados ao indivíduo todos os dados essenciais para uma solução. Isso ocorreria mediante alguma configuração fortuita nos eventos ou no pensamento, dependendo de pura sorte ou da contingência mediada por um esforço sistemático de se achar uma solução por tentativa e erro. É representado por um círculo incompleto e seu complemento.
3. O **ato de intuição**, pelo qual as relações são percebidas de uma maneira nova e a solução essencial do problema é encontrada. É representado por um círculo completo.
4. A “**revisão crítica**”, no qual as novas relações são totalmente dominadas e efetivamente trabalhadas em todo seu contexto, e a solução, portanto, estudada de

maneira crítica e aprendida como uma técnica de pensamento ou ação. É representado por um círculo completo de tracejado mais forte.

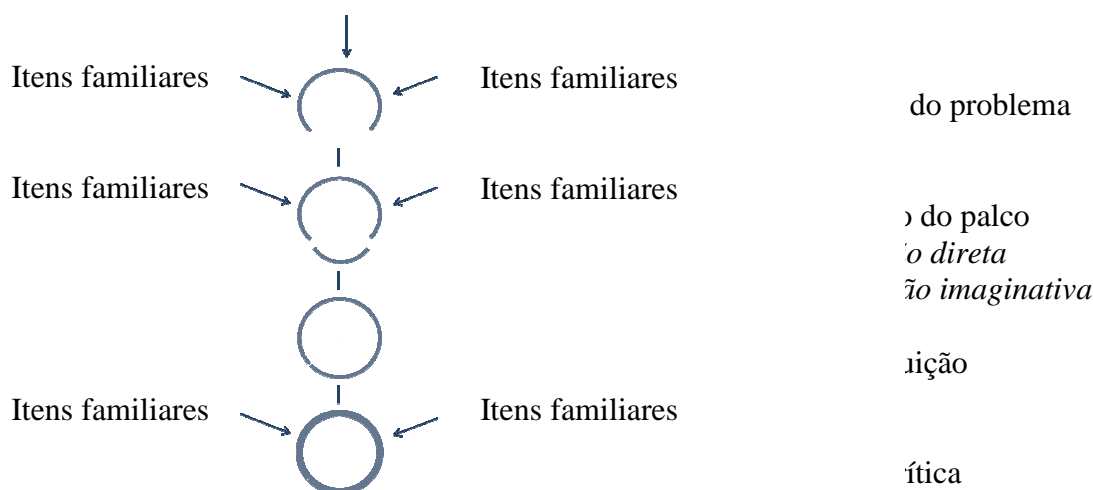


Figura 3 – Processo de surgimento da novidade segundo Usher
Fonte: Adaptado de Usher (1993)

Todo esse processo é caracterizado por uma síntese progressiva, na medida em que para que cada passo possa ser efetuado, é necessário que ocorra a síntese pelo inventor dos chamados “elementos familiares”. A exceção é o estágio do ato de intuição, que é baseado na síntese ocorrida no passo anterior de “preparação do palco”.⁹

No entanto, o processo pode apresentar descontinuidades de tempo e resistências de magnitude indeterminada. Segundo Usher, isso pode ocorrer entre a percepção do padrão incompleto e a preparação do palco, bem como na própria síntese necessária a cada um dos passos. Apesar de Usher não ter afirmado, deduz-se que no primeiro caso faltariam os elementos necessários à solução do problema; enquanto no segundo caso, os elementos necessários a cada passo existiriam, mas a síntese dos mesmos não é efetivada. Desse modo, o processo de surgimento da novidade não pode ser descrito como uma seqüência de ações reflexas, ou como mecanicamente determinado (USHER, 1993).

⁹ Esta idéia do processo inventivo foi, em termos gerais, confirmada por estudos de casos recentes de tecnologias médicas: “a aquisição dessas tecnologias não é tanto como uma descoberta geográfica, onde alguém identifica as características de um terreno que já foi moldado pelas forças naturais; em vez disso, é mais como uma síntese criativa, na qual os elementos são tirados de contextos muito diferentes e então combinados de uma maneira única para alcançar alguma melhoria específica nos cuidados médicos” (GELIJNS; ROSENBERG, 1995, p. 13).

Usher também se dedica a analisar o processo pelo qual os dados sugerem a solução do problema percebido, o que convencionou-se chamar neste trabalho de “processamento da informação”. Isso ocorreria no passo da “preparação do palco”, de duas formas gerais não excludentes: mediante percepção direta e mediante construção imaginativa. No campo da percepção, as condições que ali atuam envolveriam um elemento de acaso.

O uso da construção imaginativa é possível em razão dos inventores trabalharem em níveis de conceitos abstratos, o que se tornou possível com o surgimento de um sistema de conceitos gerais e a acumulação de um corpo de conhecimento científico. Essas construções imaginativas podem assumir a forma de conceitos gerais ou de aplicações de princípios gerais a fins práticos (USHER, 1993).

No entanto, de forma semelhante à percepção direta, muito trabalho no campo da construção imaginativa envolve elementos do acaso. Como esclarece Usher (1993, p. 114): “Conceitos ou sistemas de conceitos são, às vezes, sugeridos por algum evento percebido, ou os conceitos passam pela mente no fluxo da consciência em padrões variáveis, de modo que uma solução pode ser obtida a partir de uma configuração incidental”. O ato da construção imaginativa, segundo Usher, pode fazer parecer que há uma passagem direta da percepção de um padrão incompleto para a realização de uma solução, por não haver uma preparação de palco evidente.

Usher (1993) faz diferença entre o surgimento de um item de novidade e o desenvolvimento de uma invenção estratégica, cujo processo é ilustrado na Figura 4. Nesta última, os atos de intuição não estão restritos à concepção da solução: podem ser necessários para se perceber a inadequação de um padrão de pensamento ou ação, que foi sancionado pela tradição por um período tão longo que a maioria não questiona sua adequação; podem ser essenciais para preparar o palco para o alcance da solução; e também para o trabalho de revisão crítica de uma realização que contém os elementos essenciais de uma solução verdadeira, mas que de alguma forma não é inteiramente prática.

Assim, além de envolver todos os passos do surgimento de um item de novidade, o desenvolvimento da invenção estratégica envolve também uma síntese num nível mais alto, unindo os elementos novos aos velhos, bem como a solução não de um, mas de vários

problemas. No entanto, mesmo na invenção estratégica, um dos problemas tende a ser o “maior” ou “primordial”.

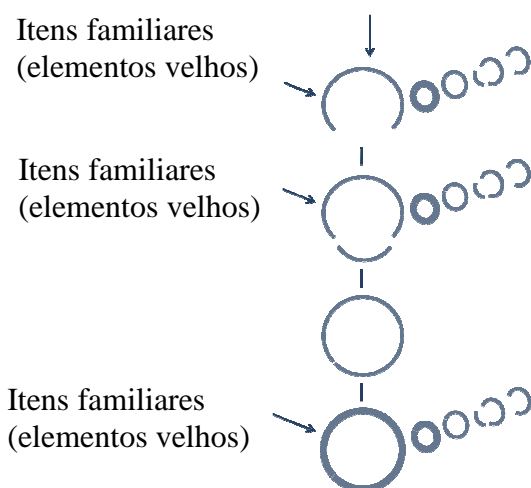


Figura 4 – Processo de desenvolvimento da invenção estratégica segundo Usher
Fonte: Adaptado de Usher (1993)

O processo de solução de problemas

Rosenberg (2006) destaca o estudo de Gibbons e Johnston (1974) pelo seu potencial para melhorar o entendimento do complicado papel da ciência no processo de inovação. Nesse estudo, o processo de inovação foi entendido como um processo de solução de problemas, caracterizado pela reunião e avaliação de informações. Os autores também seguiram a hipótese de que a mudança técnica é, em grande medida, baseada no efeito cumulativo de pequenas inovações incrementais (GIBBONS; JOHNSTON, 1974). Vê-se, assim, uma grande similaridade entre essa abordagem e a de Usher. No entanto, um dos objetivos de Gibbons e Johnston foi descrever as características das informações que contribuíram para a resolução dos problemas técnicos. Para isso, isolaram “unidades” de informação, e então classificaram cada uma delas de acordo com: 1) a **fonte** de onde o solucionador de problema obteve diretamente a informação; 2) o **conteúdo** substantivo da informação; e 3) o seu **impacto** na resolução do problema.

As fontes das informações, por sua vez, foram classificadas em três categorias gerais:

- **Pessoais:** já possuídas pelo solucionador de problema no início da inovação, e desenvolvidas principalmente no curso de sua experiência e educação.
- **Internas:** buscadas pelo solucionador de problema durante a inovação, e adquiridas dentro da empresa em que era empregado.
- **Externas:** buscadas pelo solucionador de problema durante a inovação, e adquiridas fora da empresa em que era empregado. Convencionou-se neste trabalho chamar as duas últimas categorias de fontes **exteriores**.

Para cada uma dessas categorias gerais, foram desenvolvidas várias classificações de **fontes específicas** de informação. Como fontes externas específicas foram identificadas: literatura comercial; literatura técnica; literatura científica; livros didáticos; manuais; patentes; padrões de qualidade nacionais; representantes comerciais; clientes; empresas fornecedoras; associações profissionais; associações científicas; apresentações; conferências; consultores comerciais; universidades; e testes de campo. As universidades poderiam fornecer informações por diversos canais: uso de instalações como biblioteca e instrumentos, pedido de assessoria e assistência, patrocínio de pesquisa, e contratação de consultor (GIBBONS; JOHNSTON, 1974). Como fontes internas específicas foram identificadas: análise e experimentação; superior hierárquico; colega de trabalho; outro departamento; outra divisão; manual da empresa; relatório da empresa; e serviços de biblioteca. Como fontes pessoais específicas foram identificadas (além de algumas das fontes externas e internas já citadas): experiência nessa empresa; experiência em outras empresas; e educação (GIBBONS; JOHNSTON, 1974).

Quanto ao seu impacto, as informações foram classificadas da seguinte maneira:

- a) Informações que suscitaram um problema não antes concebido e forneceram o ponto de partida de uma inovação;
- b) Informações que descreveram os elementos básicos (diferenciaram os componentes interrelacionados) de um problema particular;
- c) Informações que estimularam a ação que levou à solução, mas que não foram incorporadas elas mesmas na solução;
- d) Informações que forneceram a solução real ou levaram diretamente à mesma;

- e) Informações que possibilitaram a realização de testes de uma solução particular proposta;
- f) Informações que verificaram ou refutaram a viabilidade de uma abordagem particular para resolver o problema;
- g) Informações que contribuíram para uma solução proposta de um problema técnico, que posteriormente mostrou-se insatisfatória.

A estrutura analítica

Além dos aspectos teóricos concordantes entre a teoria de Usher e o método de Gibbons e Johnston, vê-se semelhança entre as abordagens ao se comparar as categorias de impacto das informações (em Gibbons e Johnston) com as fases da síntese dos elementos (em Usher), conforme indicado no Quadro 2 abaixo. Os impactos indicados nas alíneas “a” e “b” acima mencionados se referem à percepção do problema; os impactos nas alíneas “c” e “d” se referem à concepção da solução (que ocorre mediante a preparação do palco); e os impactos nas alíneas “e” e “f” se referem à revisão crítica. Portanto, a abordagem de Gibbons e Johnston detalha algumas categorias da teoria da síntese cumulativa de Usher.

Fases da síntese de elementos	Impactos das informações
percepção do problema	suscitar um problema
	descrever os elementos básicos do problema
preparação do palco	estimular a ação que levou à solução
	fornecer a solução
revisão crítica	possibilitar a realização de testes
	verificar ou refutar a viabilidade da abordagem

Quadro 2 – Correspondência de categorias entre Usher e Gibbons & Johnston

Fonte: Elaborado pelo autor

Assim, a afinidade teórica e a correspondência conceitual de categorias existentes entre a metodologia de análise do processo de solução de problemas técnicos de Gibbons e Johnston, e a teoria da síntese cumulativa de Usher, viabilizaram a construção de uma estrutura analítica para o fluxo de informações no processo inventivo com base nas duas abordagens. Esta estrutura foi representada de forma a ressaltar as características das informações reunidas em

cada passo do processo inventivo. No entanto, o passo do “ato de intuição” de Usher não está presente na estrutura, porque não envolve diretamente um fluxo de informações.

Passo da invenção	Conteúdo da informação	Fonte geral da informação	Fonte específica da informação	Processamento da informação
Percepção do Problema	?	Pessoal, interna, e/ou externa	?	
Preparação do Palco	?	Pessoal, interna, e/ou externa	?	Percepção ou imaginação
Revisão Crítica	?	Pessoal, interna, e/ou externa	?	

Quadro 3 – Estrutura analítica para fluxo de informações no processo inventivo

Fonte: Elaborado pelo autor

No Quadro 3, cada conteúdo de informação necessária para a solução do problema técnico, bem como sua fonte geral e sua fonte específica (GIBBONS; JOHNSTON, 1974) são vinculadas a cada passo do processo inventivo a que estão relacionados (USHER, 1993). A categoria “processamento da informação” é analisada apenas para o passo da “preparação do palco”, seguindo o raciocínio de Usher. A relação de impactos das informações, contida no Quadro 2, ajuda a orientar o trabalho de classificação de cada informação entre os diferentes passos da invenção.

Cada um dos conteúdos de informação está relacionado a uma ou mais fontes gerais e fontes específicas de informação. As fontes gerais de informação são aquelas descritas anteriormente: pessoais, internas e externas.¹⁰ As fontes específicas que orientam a análise são aquelas descritas anteriormente, utilizadas por Gibbons e Johnston; no entanto, foi acrescido o item “novidade” como uma dessas possíveis fontes, de forma a capturar algo da classificação de Usher, que diferencia os itens familiares das novidades.¹¹ Os modos de processamento da informação são a percepção direta e as construções imaginativas.

¹⁰ No presente estudo de caso as informações pessoais não foram classificadas por inventor, mas consideradas para o grupo de inventores. Para a classificação das informações internas e externas foi considerada como referência o Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães e não um departamento ou a Fiocruz como um todo.

¹¹ Diferente de Usher, porém, nesta estrutura analítica restringe-se a aplicação do item “novidade” àqueles criados pelos próprios autores da invenção objeto do estudo. Assim, os itens de novidade se referem à fonte geral “pessoal” quando o inventor já havia desenvolvido o item antes de iniciar o processo inventivo em análise; e se

2.3 INOVAÇÃO E ORGANIZAÇÃO: UMA ESTRUTURA DE ANÁLISE

A teoria das aptidões dinâmicas

De acordo com Nelson (2006), parece evidente que as mudanças organizacionais, assim como os avanços na tecnologia, têm constituído uma característica essencial do enorme progresso econômico que se tem experimentado no último século e meio. Ainda segundo esse autor, na realidade não teríamos chegado ao avanço tecnológico atual sem o desenvolvimento de novos caminhos na organização de estruturas capazes de guiar e apoiar a P&D. Nesse sentido, a mudança organizacional poderia ser entendida como um suporte ao avanço tecnológico.

Um exemplo disso foi surgimento dos mecanismos organizacionais dos laboratórios de P&D industrial, que permitiram que as empresas protegessem uma parte de seu pessoal técnico e científico das pressões cotidianas da produção, de forma que eles pudessem trabalhar no desenvolvimento de novos produtos e processos. No entanto, é interessante notar que nesse caso a inovação organizacional foi precedida pelo surgimento de novas “tecnologias” para o desenvolvimento de produtos e processos, baseadas no entendimento e nas técnicas das ciências físicas e naturais e das disciplinas da engenharia estruturadas de maneira sistemática (REICH, 1985 apud NELSON, 2006).

As mudanças organizacionais que têm capacitado os países a desenvolver modernos sistemas de P&D e o avanço tecnológico que eles geram, não se limitaram às empresas, pois envolveram também mudanças nas universidades, o surgimento de novas disciplinas, e novas sociedades científicas. Algumas tecnologias exigiram o estabelecimento de amplas infra-estruturas públicas para o seu desenvolvimento (NELSON, 2006).

Uma teoria emergente que se mostra útil para o estudo da inovação organizacional é a das aptidões dinâmicas das empresas (NELSON, 2006). Nelson apresenta essa teoria focalizando três aspectos diferentes, mas relacionados, de qualquer empresa: sua estratégia, sua estrutura e

referem à fonte “interna” ou “externa” quando o inventor desenvolve o item durante o processo inventivo dentro da organização (interna) ou fora dela (externa).

suas aptidões essenciais. Segundo este autor, embora haja flexibilidade para mudanças nesses três aspectos da empresa, a estratégia e a estrutura são os aspectos da firma mais amplos e duráveis, e que orientam a evolução interna das empresas. Grandes mudanças na estrutura e nas aptidões envolvem um custo considerável, se comparado a mudanças na estratégia.

O conceito de estratégia aponta para um conjunto de compromissos assumidos por uma empresa ao definir e racionalizar seus objetivos e os modos como pretende persegui-los. Parte deles pode ter sido registrada por escrito e outra não, mas todos integram a cultura administrativa de uma empresa. Esses compromissos freqüentemente constituem um artigo de fé da cúpula administrativa, fazendo parte das tradições e dos cálculos da companhia, mas raramente determinam os detalhes das ações empresariais, somente seus contornos. Sem uma estratégia razoavelmente correta e aceita, as tomadas de decisões quanto a reivindicações alternativas sobre recursos disponíveis não têm qualquer base legítima, ficando as decisões hierárquicas sem razões que as apoiem. Assim, não há jeito de evitar uma “avalanche” de barganhas entre as partes alheias às decisões arbitrárias da alta administração (NELSON, 2006). A estratégia tende a definir uma estrutura desejada da firma, mas só de uma maneira geral e não nos detalhes. Assim, mudanças importantes na estratégia podem requerer uma mudança na estrutura da empresa.

A estrutura envolve a forma de organização (ilustrada pelo organograma) e a forma de governo da empresa (como as decisões são efetivamente tomadas e levadas adiante), determinando o que a empresa faz de fato, dada a sua ampla estratégia. Embora seja fácil mudar a organização formal, as mudanças significativas das maneiras de uma firma conduzir suas decisões e levá-las adiante consomem tempo e têm custos altos. Assim, constitui uma grande tarefa montar uma nova estrutura e fazê-la funcionar de maneira estável (NELSON, 2006). As mudanças na estrutura destinam-se possivelmente a mudar e a aumentar as coisas que uma empresa é capaz de produzir bem – o que conduz ao conceito de aptidões essenciais. Assim, a estratégia e a estrutura suscitam e moldam as aptidões organizacionais, mas o que uma organização pode fazer bem tem também uma vida própria.

O elemento-chave do conceito de aptidões organizacionais essenciais de Nelson é a noção de hierarquia de rotinas organizacionais. As rotinas construídas e praticadas dentro de uma organização definem um conjunto de habilidades organizacionais e como estas são

coordenadas, bem como os procedimentos decisórios de alto nível para escolher o que deve ser feito nos escalões inferiores. Essa hierarquia explica o bom desempenho das empresas, pois define as ações que ela é capaz de fazer com segurança. Portanto, se as rotinas de nível inferior não estão disponíveis para a execução de tarefas, ou se não houver rotinas de nível mais alto para invocá-las na combinação específica necessária para concluir um trabalho, então a capacidade de fazê-lo está fora do alcance das aptidões essenciais da organização (NELSON, 2006).

Deduz-se, então, que as habilidades de uma organização estariam, na forma de potencial, em alguns de seus recursos; mas somente com o estabelecimento de uma hierarquia de rotinas adequada, essas habilidades podem se tornar efetivas. Deste modo, passariam a representar reais aptidões organizacionais, que, por sua vez, determinariam o desempenho da empresa.

Segundo Nelson, dentre as aptidões essenciais há algumas que são necessárias para que as empresas tenham sucesso durante um longo tempo – as chamadas aptidões dinâmicas. Resumidamente, seriam as aptidões para inovar e para tirar vantagem econômica da inovação. As aptidões de P&D podem ser as principais fontes das aptidões dinâmicas de uma empresa, e serão definidas e limitadas, entre outros, por: as habilidades, experiências e conhecimentos do pessoal do departamento de P&D; a natureza das equipes e dos procedimentos existentes para a formação de novos quadros; o caráter dos processos de tomada de decisões; e os vínculos entre a P&D, a produção e o marketing. Contudo, numa firma bem sintonizada, sua produção, suas compras, comercialização e organizações legais – chamadas de ativos complementares – devem ter incorporadas as aptidões de apoiar e complementar as novas tecnologias de produtos e processos emanadas da P&D (NELSON, 2006).

Um fator ambiental que pode influenciar grandemente a vida das organizações é o aparecimento de uma nova tecnologia potencialmente superior à vigente. Mudanças na administração e mesmo nas estratégias poderão ser necessárias se as empresas quiserem sobreviver; mas talvez não sejam suficiente, e novas estruturas e aptidões essenciais – aspectos muito mais difíceis de mudar – precisam ser desenvolvidas. A nova tecnologia pode ser adaptável às aptidões essenciais das empresas existentes, ou necessitar de tipos muito diferentes de aptidões: no primeiro caso, seria um desenvolvimento “ampliador de aptidões”, e no segundo, “destruidor de aptidões”. Neste último caso, seriam as empresas novas as

inovadoras, enquanto que as existentes não estariam aptas a responder de forma efetiva. (TUSHMAN; ANDERSON, 1986 apud NELSON, 2006).

Resumindo, de acordo com Nelson, para uma empresa ter sucesso no mundo de hoje, será necessário, então, que ela tenha: a) uma estratégia coerente que a capacite a decidir quais novos caminhos trilhar, bem como a enxergar as lacunas e anomalias organizacionais existentes, definindo e legitimando, assim, sua estrutura; b) uma estrutura, em termos de organização e governança da firma, capaz de conduzir e apoiar a construção das suas aptidões essenciais, e sustentá-las mediante a alocação dos recursos necessários; c) as aptidões essenciais necessárias para levar adiante a estratégia da empresa de maneira eficaz.

Por outro lado, não é possível para as empresas calcularem uma estratégia “ótima”, na medida em que o mundo é complicado demais para qualquer empresa compreendê-lo. Assim, o desenvolvimento de uma nova forma de organização envolve muito dos mesmos tipos de incerteza, de hesitações experimentais e de aprendizado por tentativas e erros que têm marcado as invenções e inovações tecnológicas. Segundo Nelson (2006, p. 185):

É praticamente inevitável que as empresas escolham estratégias diferentes. E estas, por sua vez, gerarão empresas com diferentes estruturas e aptidões essenciais, incluindo as aptidões de P&D. Inevitavelmente, as empresas seguirão trajetórias diferentes umas das outras. Algumas provarão ser lucrativas em relação ao que outras empresas estiverem fazendo e aos rumos dos mercados envolvidos, enquanto outras não. As empresas que sistematicamente perderem dinheiro terão que mudar suas estratégias e estruturas e desenvolver novas aptidões essenciais ou fazer funcionar melhor as que possuem, ou então abandonar a competição.

Assim, um mau desempenho pode se tornar um fator motivador de mudanças nos diversos aspectos da organização.

A Figura 5 é uma tentativa de representação gráfica de aspectos da teoria apresentada por Nelson. No lado direito estão os aspectos e conceitos básicos relacionados à organização, desde a estratégia até o desempenho da empresa, passando pela estrutura, os recursos, a hierarquia de rotinas, e as aptidões essenciais. No centro está representada a relação dinâmica entre essas categorias, mediante setas largas que indicam a ordem na qual uma categoria influencia a outra, e setas de retroalimentação que indicam as possíveis mudanças nas mesmas estimuladas por um mau desempenho da empresa. No lado esquerdo está representada a influência das novas tecnologias nessas mesmas áreas da organização.

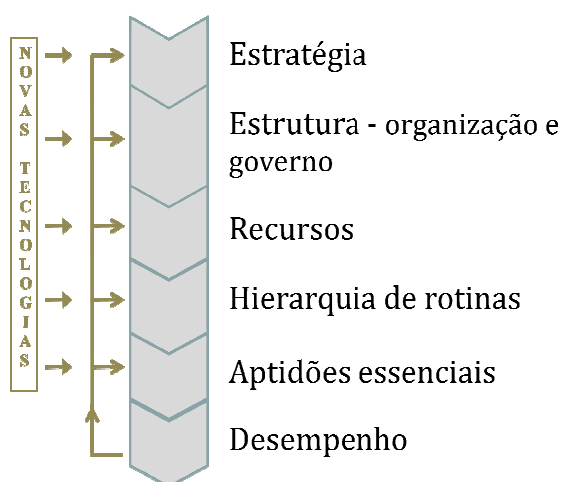


Figura 5 – Teoria das aptidões dinâmicas segundo Nelson
 Fonte: Elaborado pelo autor

O modelo do instituto de pesquisa

No caso de uma instituição de pesquisa, em lugar de uma empresa capitalista típica, é de se esperar que o tipo de aptidões essenciais necessárias para o cumprimento de suas estratégias não seja exatamente o mesmo indicado para as empresas. Ruttan (2001) apresenta um modelo do instituto de pesquisa em que os processos de produção internos estão relacionados ao ambiente externo no qual ele opera. Esses processos de produção envolvem a transformação do fluxo financeiro e do estoque de recursos humanos e físicos (os insumos) em produtos intermediários (processos intermediários). Esses produtos são, por sua vez, transformados em produtos finais.

Um primeiro paralelo a ser feito entre as categorias utilizadas por Ruttan e Nelson em suas abordagens, está relacionado ao que Nelson chama de “recursos” e Ruttan trata por “insumos” – termos claramente intercambiáveis. Um outro paralelo diz respeito às categorias utilizadas por Ruttan para Processos e Atividades Intermediárias e os aspectos relacionados à empresa que foram enfocados por Nelson na teoria das aptidões dinâmicas.

Dentro dos Processos Intermediários, Ruttan cita a estratégia e a estrutura interna, equivalentes aos aspectos propostos por Nelson de estratégia e estrutura. Além dessas categorias, Ruttan identifica como processos intermediários as atividades relacionadas a: liderança administrativa, conteúdo do programa, ligações (“*networking*”), tecnologia (ou

metodologia) de pesquisa e captação de recursos. Estas categorias, por sua vez, guardam uma afinidade muito grande com o conceito de “aptidões essenciais” da organização, pois,

são indispensáveis para a produtividade da própria instituição de pesquisa [...] representam o ‘mecanismo’ ou a ‘função de produção’ que determina a eficiência com a qual o sistema de pesquisa faz uso dos recursos disponíveis para ele [...] devem ser produzidos pela própria instituição de pesquisa em vez de adquiridos de fontes externas (RUTTAN, 2001, p. 88, tradução nossa).

Mas acima de tudo, essas atividades podem ser interpretadas como “aptidões essenciais” porque se referem – todas elas – a habilidades inerentes à organização. Assim, a Figura 6 representa o modelo exposto por Ruttan (2001), com adaptações e sem as categorias “estratégia” e “estrutura interna” nos processos intermediários.

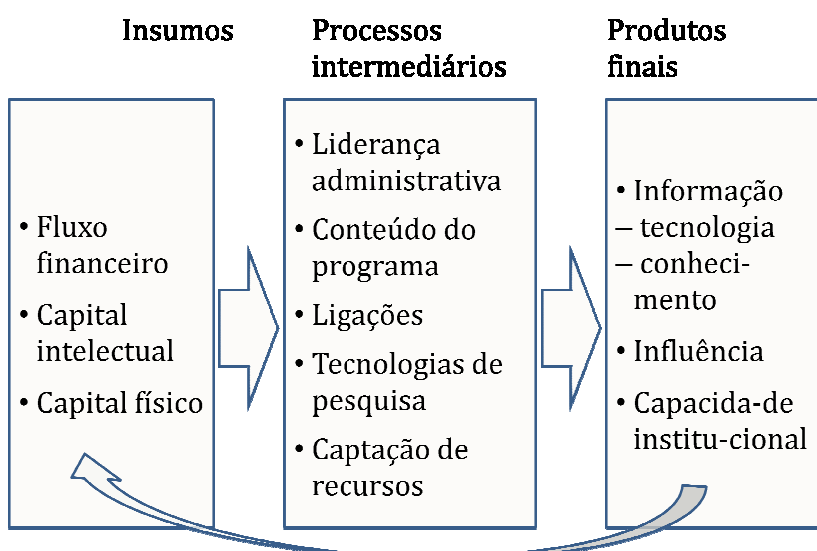


Figura 6 – Modelo do instituto de pesquisa apresentado por Ruttan

Fonte: Adaptado de Ruttan (2001)

A “liderança administrativa” – ou, como prefere Ruttan, o “empreendedorismo de pesquisa” – está relacionada à capacidade do Diretor não só contratar pessoas qualificadas, mas atuar proativamente para que o esforço de pesquisa ocorra de forma concertada, pois só assim pode-se, atualmente, achar soluções para muitos dos problemas técnicos e sociais. A liderança deve ser sensível às mudanças nas demandas sociais e ter uma perspectiva que a possibilite transmitir os alvos mais amplos do programa de pesquisa à equipe de pesquisadores e técnicos e às agências externas (corporações, agências governamentais e fundações) (RUTTAN, 2001).

Como “conteúdo do programa”, entende-se o conjunto de linhas e projetos existentes no programa de pesquisa da instituição. Ruttan (2001) observa que mudanças nas especificações do programa de pesquisa frequentemente implicam em modificações nas estruturas internas de uma organização de pesquisa (o que é coerente com a idéia exposta por Nelson de uma mudança na estrutura para apoiar o desenvolvimento de nova aptidão).

Como “ligações”, ou “*networking*”, estão os contatos e relacionamentos com indivíduos e instituições externas ao laboratório de pesquisa – com outros cientistas e laboratórios, usuários dos serviços do laboratório e fontes de apoio. Estão inclusas as atividades de “inovação colaborativa em rede” (FREEMAN; SOETE, 1997 apud RUTTAN, 2001).

Quanto à “tecnologia ou metodologia de pesquisa”, por ser um item dinâmico e apresentar um fluxo contínuo de evolução, o programa de pesquisa deve ser organizado de tal modo que a equipe de profissionais tome conhecimento dos avanços em seus campos e naqueles intimamente relacionados, e possa até contribuir com eles (RUTTAN, 2001).

Outra constatação útil do modelo apresentado por Ruttan diz respeito ao principal tipo de produto final relacionado à instituição de pesquisa: informação. Este é o mais importante e visível resultado de um laboratório de pesquisa, ocorrendo na forma de novo conhecimento ou nova tecnologia gerada. Se a pesquisa é mais básica, provavelmente o novo conhecimento será incorporado em publicações científicas; se a pesquisa é mais voltada ao desenvolvimento tecnológico, provavelmente resultará em pedidos de patente (RUTTAN, 2001). No entanto, Ruttan (2001, p. 88, tradução nossa) alerta: “O teste decisivo, porém, é se a nova informação foi incorporada em um novo produto ou uma nova prática [...] que na pesquisa biomédica pode significar uma nova vacina ou um novo medicamento”.

Neste sentido, para que uma instituição ou sistema de pesquisa alcance viabilidade econômica, o fluxo de novo conhecimento e tecnologia gerado deve, por sua vez, gerar novos fluxos de renda. Esses novos fluxos de renda devem advir em grande medida para a organização patrocinadora – no caso de pesquisa financiada por entes privados – ou para a sociedade de forma mais geral – no caso de pesquisa financiada pelo setor público (RUTTAN, 2001).

Se a capacidade de inovar em produtos e processos define as aptidões dinâmicas da empresa, por analogia, as aptidões dinâmicas da instituição de pesquisa seriam definidas por suas habilidades de inovar na forma de produzir informação, na medida em que este é seu principal produto. Se na empresa a atividade rotineira é produzir bens e serviços e a aptidão dinâmica está relacionada à P&D, na instituição de pesquisa a atividade rotineira é a P&D e a aptidão dinâmica estaria relacionada à capacidade de conhecer e utilizar eficazmente os mais recentes avanços nas tecnologias ou metodologias de pesquisa de sua área de atuação. Se confirmada esta hipótese, seria então este o tipo de aptidão que proporciona o sucesso das instituições de pesquisa no longo prazo.

Ruttan (2001) ainda identifica dois outros produtos finais da instituição de pesquisa: o aumento de sua “influência” e de sua “capacidade institucional”. A influência objetiva garantir, junto aos atores sociais relevantes, a receptividade aos resultados gerados pela instituição e a expansão da sua base de suporte. O re-investimento na capacidade institucional – aumentando seu capital físico e intelectual – visa a manter o valor – seja social ou privado – do sistema de pesquisa (RUTTAN, 2001). Olhando pelo prisma a teoria das aptidões dinâmicas, esses três produtos finais identificados por Ruttan corresponderiam a aspectos do desempenho da organização, e portanto, devem ser levados em consideração na avaliação da eficácia das aptidões existentes na instituição de pesquisa.

As configurações organizacionais

Para compreendermos as peculiaridades da estrutura organizacional de uma instituição de pesquisa, é de grande utilidade o modelo de configurações de Mintzberg (2006). Entre os atributos das organizações identificados por Mintzberg, estão as partes da mesma e os tipos de descentralização – o que são comparáveis, respectivamente, à “forma de organização” e à “forma de governo” apresentadas por Nelson. A Figura 7 representa o modelo criado por Mintzberg (2006).

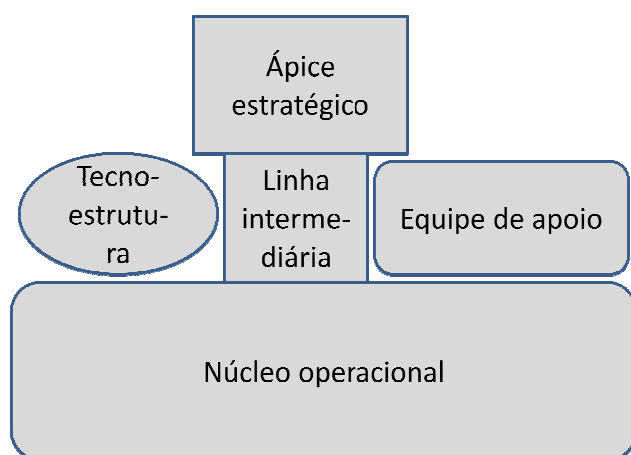


Figura 7 – Configuração da organização profissional de Mintzberg
Fonte: Mintzberg (2006)

As partes básicas de uma estrutura (ou “forma de organização”) seriam assim descritas: a) o “núcleo operacional” – base da organização onde estão seus operadores: as pessoas que desempenham o trabalho básico de fabricar produtos e prestar serviços; b) o “ápice estratégico” – de onde todo o sistema é supervisionado por um ou mais gerentes em tempo integral; c) uma “linha intermediária” – a hierarquia de autoridade entre o núcleo operacional e o ápice estratégico; d) a “tecnoestrutura” – formada por analistas que desempenham tarefas de planejar e controlar o trabalho dos outros, mas apenas de forma “auxiliar”, pois estão fora da hierarquia da linha de autoridade; e) a “equipe de apoio” – unidades auxiliares para fornecer vários tipos de serviços internos.

Mintzberg (2006) então desenvolve seis modelos de configurações, entre os quais encontra-se o de “organização profissional”, que se adequaria às universidades, hospitais e, por semelhança, às instituições de pesquisa em geral. Neste tipo de organização o núcleo operacional é sua parte principal, e há pouca necessidade de tecnoestrutura, pois a principal padronização ocorre como resultado do treinamento que ocorre fora da organização, em escolas profissionalizantes e universidades. Como os profissionais trabalham de forma tão independente, o tamanho das unidades operacionais pode ser muito grande, e são necessários poucos gerentes de linha e um ápice estratégico único. A equipe de apoio em geral é muito grande para poder dar suporte aos profissionais (MINTZBERG, 2006).

Quanto ao tipo de descentralização (ou “forma de governo”), na organização profissional as hierarquias administrativas podem ser paralelas e separadas: uma para os profissionais

(democrática e de baixo para cima), e outra para a equipe de apoio (de cima para baixo). A forma de governo dessas instituições, apesar de concentrar a maior parte do poder de decisão no núcleo operacional, inclui também certos tipos de decisão no ápice estratégico e em instâncias coletivas (MINTZBERG, 2006).

A determinação da missão básica da organização é em boa parte deixada a critério dos profissionais. O administrador, mesmo não conseguindo controlar os profissionais diretamente, desempenha uma série de papéis: tanto negocia a solução de disputas jurisdicionais internas entre os profissionais, como desempenha papéis importantes nas fronteiras da organização, entre os profissionais internos e os influenciadores externos – governos, agências, fundações –, mantendo contatos, agindo como porta-voz e realizando negociações. Certos tipos de decisões também acabam estando no domínio da autoridade administrativa, tais como: decisões financeiras e de muitos serviços de apoio, determinação dos procedimentos dos processos coletivos, formação e composição de comitês, etc (MINTZBERG, 2006).

Muitas decisões, porém, são tomadas em processos interativos, que combinam profissionais com administradores. Entre as decisões coletivas mais importantes estão a definição, criação, projeto e descontinuidade dos programas e departamentos, bem como a contratação e a promoção de profissionais. Outras decisões coletivas dizem respeito aos serviços de apoio mais críticos para as questões profissionais, como bibliotecas ou computadores (MINTZBERG, 2006).

Outro aspecto elucidativo da teoria de Mintzberg diz respeito aos tipos de coordenação. A organização profissional baseia-se na coordenação por padronização de habilidades e de conhecimento, o que é atingido principalmente por meio de treinamento formal. Assim, as capacidades dos profissionais são aperfeiçoadas por meio da padronização dos próprios trabalhadores, não do trabalho ou do resultado do trabalho. Transmite-se a eles algum conhecimento, habilidade ou norma – o que ocorre normalmente fora da organização, como por exemplo na universidade antes que consigam seu primeiro emprego –, o que então serve de subsídio para o trabalho. A coordenação então é atingida quando os vários operadores aprenderam o que esperar uns dos outros (MINTZBERG, 2006), ou seja, quando há um conhecimento mútuo de suas habilidades e rotinas.

As noções relacionadas ao “tipo de coordenação” conforme Mintzberg e à “hierarquia de rotinas organizacionais” conforme Nelson, apresentam significativo paralelismo. Ambas tratam da padronização e da coordenação, e funcionam como mecanismos que garantem a correta execução das atividades pela organização, possibilitando o seu bom desempenho. Assim, considerando que o tipo de coordenação presente na organização profissional é caracterizado pela padronização de habilidades dos especialistas do núcleo operacional, as rotinas organizacionais seriam então resultado do treinamento formal prévio desses profissionais. Conseqüentemente, as aptidões essenciais de uma instituição de pesquisa seriam, em grande medida, dependentes deste treinamento.

Neste sentido, a mudança nas aptidões da organização profissional não emanaria de novos administradores que assumem seus postos anunciando reformas amplas, ou da intenção de oficiais do governo de manter os profissionais sob controle tecnocrático (MINTZBERG, 2006):

Em vez disso, a mudança se infiltra através do lento processo de mudança dos profissionais – mudando os que estão entrando na profissão, o que eles aprendem nas escolas profissionalizantes (normas e também habilidades e conhecimento) e, daí em diante, a maneira como eles aprimoram suas habilidades (MINTZBERG, 2006, p. 320).

Vê-se outra relação de paralelismo entre as três abordagens ao se identificar os “profissionais” (Mintzberg) como parte dos “recursos” da empresa (Nelson), ou, mais especificamente, como principal “capital intelectual” do instituto de pesquisa (Ruttan). Isto implicaria no entendimento de que a aquisição de novos profissionais com formação diferenciada em relação aos existentes na organização seria um fator decisivo no processo de mudança de aptidões essenciais da instituição de pesquisa.

Ao mesmo tempo, as principais inovações nesse tipo de organização dependem da cooperação entre os profissionais. Os programas existentes podem ser aperfeiçoados por um profissional, mas novos programas geralmente surgem nas especialidades estabelecidas e assim requerem ação coletiva. Como resultado, a relutância dos profissionais em cooperar uns com os outros e a complexidade dos processos coletivos podem gerar resistência à inovação (MINTZBERG, 2006).

Outra configuração descrita por Mintzberg é a de “organização diversificada”, que é caracterizada por um conjunto de unidades semi-autônomas (ou “divisões”) unidas por uma estrutura administrativa central (ou “escritório central”). A suposição fundamental nesta configuração é que os gerentes de unidades devem ter uma considerável autonomia para administrá-las como acharem melhor, na medida em que são responsáveis pelo desempenho das mesmas. Assim, há uma ampla delegação de autoridade do escritório central para o nível do gerente de unidade, fazendo com que unidades sejam relativamente livres de controle direto do escritório central ou mesmo da necessidade de coordenar atividades com outras unidades (MINTZBERG, 2006).

No entanto, a administração central tem uma série de papéis. Acima de tudo, o escritório central exerce controle de desempenho, estabelecendo padrões a serem atingidos, geralmente em termos quantitativos, e então monitora os resultados. Assim, a coordenação entre a administração central e as unidades reduz-se à padronização de resultados, que é planejada e operada pela sua própria tecnoestrutura, e é a chave para o funcionamento da estrutura divisionalizada (MINTZBERG, 2006).

Outra tarefa importante da administração central é desenvolver a estratégia corporativa geral, no sentido de estabelecer o portfólio de negócios nos quais a organização vai operar – assim, estabelece, adquire, vende ou fecha divisões para alterar seu portfólio. O escritório central ainda administra o movimento financeiro entre as divisões, transferindo o excesso de lucros de algumas para dar suporte ao potencial crescimento de outras; e finalmente, também fornece alguns serviços de apoio que são comuns para todas as unidades (MINTZBERG, 2006).

A estrutura de análise

A Figura 8 relaciona as três teorias expostas nesta seção. Na primeira coluna estão as categorias da teoria das aptidões dinâmicas: estratégia, estrutura (forma de organização e forma de governo), recursos, hierarquia de rotinas, aptidões essenciais e desempenho. Do lado esquerdo está representada a lógica do relacionamento dinâmico entre essas categorias, por meio de setas largas para baixo e setas de retroalimentação a partir do “desempenho”, bem como o relacionamento destas categorias com o surgimento de novas tecnologias. Na segunda coluna, estão as categorias de Mintzberg que se relacionam às categorias de Nelson: partes da

organização e tipos de descentralização (comparáveis à forma de organização e forma de governo, respectivamente), profissionais (comparável a uma parte dos recursos organizacionais), e tipo de coordenação (comparável à hierarquia de rotinas). Na terceira coluna, estão as categorias de Ruttan que se relacionam às categorias de Nelson: insumos (comparável aos recursos), processos intermediários (comparável às aptidões essenciais), e produtos finais (comparável ao desempenho). No lado direito está representado mediante uma seta de retroalimentação o re-investimento na capacidade institucional citado por Ruttan.

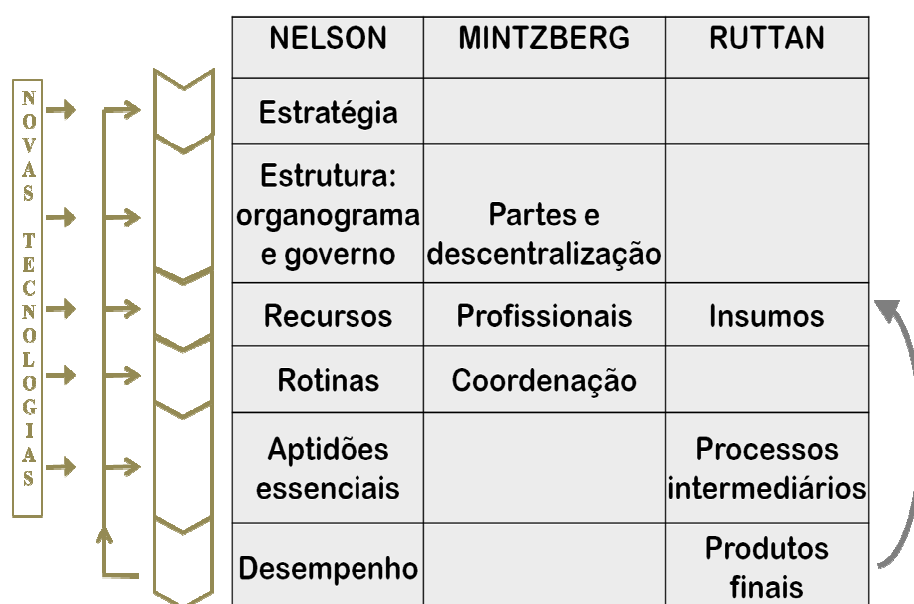


Figura 8 – Estrutura analítica para inovação organizacional em instituições de pesquisa
Fonte: Elaborado pelo autor

No entanto, a relação entre as categorias das diferentes abordagens não é apenas de paralelismo. As descrições das categorias de Mintzberg e Ruttan na realidade especificam para o caso das organizações de pesquisa, as categorias da teoria das aptidões dinâmicas das empresas. Assim, o Quadro 4 apresenta as categorias de análise utilizadas no presente estudo de caso, onde na coluna da esquerda estão as categorias gerais provenientes da teoria de Nelson, e na coluna da direita as categorias específicas provenientes das abordagens de Mintzberg e Ruttan.

Categorias gerais		Categorias específicas
Estratégia		
Estrutura	Forma de organização	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ápice estratégico ▪ Tecnoestrutura ▪ Equipe de apoio ▪ Linha intermediária ▪ Núcleo operacional, como parte principal
	Forma de Governo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Democracia para o núcleo operacional ▪ Hierarquia para a equipe de apoio ▪ Divisão da tomada de decisão entre o núcleo operacional, ápice estratégico e instâncias coletivas
Recursos		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fluxo financeiro ▪ Capital físico ▪ Capital intelectual, com ênfase nos profissionais
Hierarquia de rotinas		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Principalmente por padronização de habilidades e conhecimentos dos profissionais
Aptidões essenciais		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Liderança administrativa (empreendedorismo de pesquisa) ▪ Conteúdo do programa de pesquisa ▪ Ligações (“<i>networking</i>”) ▪ Captação de recursos ▪ Tecnologias (metodologias) de pesquisa, como aptidão dinâmica
Desempenho		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Produção de informação, na forma de conhecimento e tecnologia ▪ Aumento da capacidade institucional

Quadro 4. Categorias da estrutura analítica utilizada no estudo de caso
Fonte: Elaborado pelo autor

2.4 COMPETÊNCIAS PARA INOVAÇÃO EM VACINAS

O complexo industrial da saúde e o setor de vacinas

Alguns autores têm aplicado a teoria dos sistemas de inovação aos diferentes setores da economia, o que gerou o conceito de sistemas setoriais de inovação. Nesse sentido, o setor saúde é, juntamente com o militar, o que apresenta maior dinamismo econômico e capacidade de inovação (GELIJNS; ROSENBERG, 1995).

O conceito de Complexo Industrial da Saúde (CIS) tem sido usado para analisar as especificidades desse setor. Gadelha (2002) percebe o CIS como um conjunto interligado de produção de bens e serviços em saúde que se move no contexto da dinâmica capitalista, seja diretamente via relações típicas de mercado ou indiretamente pela inserção no marco do padrão de regulação vigente no sistema atual.

O CIS pode ser delimitado a partir de um conjunto selecionado de atividades produtivas que mantêm relações intersetoriais de compra e venda de bens e serviços e/ou de conhecimentos e tecnologias. Esse conjunto particular de setores econômicos está inserido num contexto político e institucional bastante particular dado pelas especificidades da área da saúde, configurando-se, assim, como um espaço econômico para onde convergem setores de atividades, empresas, instituições públicas, privadas e da sociedade civil (GADELHA, 2002).

Concretamente, o CIS envolve dois grandes grupos de atividade econômica: um conjunto de indústrias que produzem bens de consumo e equipamentos especializados para a área; e um conjunto de organizações prestadoras de serviços em saúde que são as consumidoras dos produtos manufaturados pelo primeiro grupo; caracterizando uma clara relação de interdependência setorial. O primeiro grupo subdivide-se em: indústrias de base química e biotecnológica, envolvendo as indústrias farmacêutica, de vacinas, hemoderivados e reagentes para diagnóstico; e atividades de base física, mecânica, eletrônica e de materiais, envolvendo as indústrias de equipamentos e instrumentos mecânicos e eletrônicos, órteses e próteses e materiais de consumo em geral. O segundo grande grupo congrega os setores envolvidos com a prestação de serviços de saúde, englobando as unidades hospitalares, ambulatoriais e de serviços de diagnósticos e tratamento (GADELHA, 2002).

Do ponto de vista das relações intersetoriais, é o segmento de serviços que confere organicidade ao complexo, representando o mercado setorial para o qual a produção de todos os demais grupos conflui; por isso, é considerado o setor motriz do complexo como um todo. Com relação ao contexto político e institucional em que o complexo da saúde está imerso, destaca-se sua relação com as instituições de ciência e tecnologia – constituindo uma fonte essencial de inovações, que representam o fator crítico de competitividade dos segmentos do complexo –, e sua relação com a sociedade civil organizada – em razão do caráter diretamente social da destinação da produção em saúde. Além disso, o Estado constitui uma instância

determinante da dinâmica industrial do complexo, graças ao seu elevado poder de compra de bens e serviços, ao poder de indução e às atividades regulatórias que desempenha, numa forte interação com a sociedade civil organizada (GADELHA, 2002).

No que se refere à indústria mundial de vacinas, uma de suas peculiaridades é que não existe um mercado único, mas sim vários mercados, cada qual com suas características específicas. Há os “mercados fechados”, onde produtores locais suprem as necessidades locais, na maioria das vezes com vacinas monovalentes, as quais geralmente não podem ser exportadas por razões regulatórias. Há os mercados “*donor*”, geridos por organizações internacionais (OMS, UNICEF, OPAS, GAVI) que compram vacinas para imunização em países pobres e em desenvolvimento, geralmente em apresentações multidoses e preços diferenciados (“*tiered pricing*”). E há os “mercados comerciais” (públicos e privados), fortemente regulados, onde domina a competição e os preços são determinados de uma maneira mais clássica, favorecendo a realização da P&D, e representando a parte do mercado global com maior valor monetário (GRECO, 2004).

No mercado de vacinas, a presença do setor público é ainda mais forte que no mercado de medicamentos, pois, além de reguladores, os governos são os maiores compradores, chegando em alguns casos a tornarem-se quase monopsonios (GADELHA; QUENTAL; FIALHO, 2003).

Competências para inovação em vacinas

No que se refere à literatura sobre as competências necessárias ao processo de inovação tecnológica na área de saúde, em geral, e vacinas, em particular, muitas vezes encontram-se conceitos ou enfoques diferentes para tratar do mesmo fenômeno. Enquanto alguns autores enfocam as etapas da P&D em vacinas (BOMTEMPO; BAETAS, 2005; HOMMA, 2003), outros abordam os tipos de atividades contidas no seu processo de desenvolvimento (GREGERSEN, 2004). Há ainda os que identificam os componentes da inovação em saúde (MAHONEY; MOREL, 2006), e aqueles que apresentam as funções envolvidas desde a pesquisa até o lançamento de uma vacina (GRECO, 2004). Além disso, é comum o uso de conceitos abrangentes, como “pesquisa, desenvolvimento e difusão” para descrever conjuntos de etapas do processo de inovação na medicina (GELIJNS, 1990).

2.4.1 ETAPAS

A literatura diverge quanto à divisão e classificação das etapas necessárias ao desenvolvimento de uma vacina (BOMTEMPO; BAETAS, 2005; GRECO, 2004; GREGERSEN, 2004; HOMMA, 2003; STANBERRY; BARRET, 2009). No entanto, com relação às tarefas e atividades contidas nas etapas como um todo – isto é, seu conteúdo – não há maiores divergências, apenas diferenças de enfoque e de ênfases.

Assim, as etapas da inovação em vacinas descritas neste trabalho foram: Pesquisa básica (BOMTEMPO; BAETAS, 2005); Descoberta/invenção; Estudos de pré-desenvolvimento; Estudos pré-clínicos; Vacina experimental para estudos clínicos; Estudos clínicos de fase I: segurança; Estudos clínicos de fase II: imunogenicidade e reatogenicidade (HOMMA, 2003); Preparação de lotes para estudos clínicos de fase III (GRECO, 2004); Estudos clínicos de fase III: eficácia; Registro da vacina (HOMMA, 2003); Fabricação; Fornecimento (GRECO, 2004); e Estudos da fase IV/pós-comercialização (HOMMA, 2003).

Cumpre ressaltar, no entanto, que nos processos de inovação em geral:

Esta ‘tradução’ (das possibilidades científicas e tecnológicas em novos produtos e processos) de forma nenhuma segue um caminho linear da pesquisa básica para a pesquisa aplicada, e depois para o desenvolvimento e implementação de novos processos e novos produtos. Ao invés disso, é caracterizada por complicados mecanismos de retroalimentação e relações interativas envolvendo ciência, tecnologia, aprendizado, produção, políticas, e demanda (EDQUIST, 1997, p. 1).

De igual maneira, no que se refere aos insumos de saúde, o processo de tradução de resultados de pesquisa em novos produtos para uso clínico não segue de forma rígida uma representação linear-sequencial. As etapas do processo de inovação na medicina são altamente interativas com muitos momentos de retroalimentação (GELIJNS, 1990); e as fronteiras entre suas etapas são fluidas e algumas destas etapas podem se sobrepor a outras (BOMTEMPO; BAETAS, 2005). Além disso, não apenas a pesquisa, mas o ambiente mais amplo, expressado

através das forças de mercado, influencia cada etapa do processo de desenvolvimento de novos produtos médicos (GELIJNS, 1990, p. 149).¹²

Fazendo-se essas ressalvas, a descrição das etapas do desenvolvimento de uma vacina mostra-se um instrumento útil ao planejamento do projeto, na medida em que permite a identificação das competências necessárias para a sua realização.

Gelijns (1990) faz uma divisão esquemática do processo de inovação na medicina mediante três tipos de “fluxos”: pesquisa, desenvolvimento e difusão. Assim, as etapas foram agrupadas segundo esses “fluxos”.

Serão dados mais detalhes daquelas etapas a partir do “pré-desenvolvimento”, em razão das etapas iniciais de pesquisa básica e descoberta/invenção já terem se cumprido no caso objeto deste estudo. As partes do texto abaixo com a descrição das etapas que não estiverem referenciadas foram baseadas em Homma (2003).

Pesquisa

Conceitos para novas vacinas surgem da pesquisa e são baseados em um conjunto de achados científicos coletados durante vários anos e por diversas instituições e disciplinas científicas. Ao final das etapas de pesquisa, devem ter sido estabelecidos significativos modelos animais e a vacina deve ter sido testada com sucesso, dando evidências de poder ser eficaz e protetora em humanos. Além disso, deve ter sido definida uma base técnica pela qual a vacina pode ser produzida de forma segura e confiável em uma maior escala, incluindo, por exemplo, sistemas de expressão ou cultura celular, esquemas de purificação e formulações (GREGERSEN, 2004).

Pesquisa básica

O entendimento dos mecanismos da imunidade é essencial para a seleção de antígenos com potencial vacinal. Para isso, é necessário tanto o entendimento dos agentes da doença, como também da resposta imune do homem. Assim, as atividades relacionadas ao entendimento da

¹² As influências das forças de mercado – fatores de “demanda” – não são objeto do presente estudo, conforme delimitação do problema do estudo

patogenicidade e do agente etiológico, bem como das interações do patógeno com o homem e os meios de sua propagação, são consideradas como pesquisa básica. Nessa etapa, os estudos sobre genoma têm tido uma presença destacada (BOMTEMPO; BAETAS, 2005).

Descoberta/Invenção

A genômica e a bionformática, em especial, têm sido utilizadas para a identificação de epitopos de vírus, componentes de bactérias ou produtos de expressão e antígenos de parasitos. Com o auxílio de computadores, busca-se identificar as moléculas e seqüências de aminoácidos com potencial para servir como vacina (o antígeno) – o que tem sido chamado de vacinologia reversa e análise *in silico*. O adjuvante e a tecnologia de administração também são selecionados ou desenvolvidos. Nessa etapa, os volumes e massas trabalhados são mínimos.

Pré-desenvolvimento

Nessa etapa, cabe padronizar a metodologia de produção do antígeno, como também especificar todos os insumos necessários. A mesma abordagem deve ser utilizada para o adjuvante que eventualmente deve ser testado de forma completa, incluindo prova de toxicidade. Cumpre estudar alguns procedimentos laboratoriais que incluem o aumento da escala de cultura do agente e a produção em novas condições de cultura, além de procedimentos de purificação em volumes maiores, com o objetivo de verificar o potencial para transformar a descoberta em produto. Se os antígenos forem produzidos em culturas de células, cabe realizar estudo do DNA residual. Também é realizado estudo dos procedimentos de formulação com e sem adjuvantes; se liofilizado, estudos de adjuvantes de liofilização.

A caracterização físico-química e biológica do antígeno em questão é fundamental, e um cuidado adicional é submeter o antígeno descoberto às condições diferentes da original, para verificar e analisar sua estabilidade e outras propriedades. Alguns aspectos considerados sobre o antígeno são, se o antígeno for vivo: meios de cultura e/ou substrato celular utilizados; estudo do metabolismo do microorganismo; estabilidade genética do antígeno. Se o antígeno for clonado: estabilidade da construção; análise da seqüência de aminoácidos; estabilidade térmica do antígeno; análise bioquímica, físico-química, química; análise imunológica,

imunoquímica, imunoenzimática e cromatográfica; e estudos iniciais de imunogenicidade em animais de experimentação.

Os testes laboratoriais devem ser repetidos várias vezes, nas mesmas condições adotadas no procedimento original, para verificar a possibilidade de se repetirem os resultados, inclusive em outros laboratórios. Deve-se fazer um protocolo de estudo bem detalhado, com a descrição de metodologia, insumos, condições de trabalho, resultados e outras informações.

Desenvolvimento

Depois das etapas de pesquisa e antes de iniciar o desenvolvimento, muitas vezes ocorre uma avaliação da vacina candidata por parte do patrocinador das atividades de desenvolvimento. Essa avaliação tem como objetivo verificar os indícios científicos de sua eficácia, a existência de base técnica para sua produção e o potencial de mercado e de retorno do investimento (GREGERSEN, 2004).

No entanto, para que o produto da pesquisa possa se transformar em uma vacina útil à sociedade, devem ser acrescentadas várias outras dimensões ao mesmo: qualidade, segurança, eficácia clínica específica e utilidade prática. Esta última dimensão envolve e combina muitos aspectos do produto, incluindo: sua reatividade local, esquemas de aplicação com poucas vacinações, formas de administração confortáveis, formulações que garantam boa estabilidade e tempo de prateleira, e preços adequados (GREGERSEN, 2004).

Conforme o esquema apresentado por Greco (2004), o conjunto de etapas de desenvolvimento estaria subdividido em: fase inicial do desenvolvimento (dos testes pré-clínicos até os estudos clínicos de fase I) e fase final do desenvolvimento (os estudos clínicos de fase II e III). Entretanto, como alertado anteriormente, em qualquer etapa do processo de desenvolvimento pode-se necessitar de novos dados básicos para se poder prosseguir, devendo-se então voltar à etapa anterior, ou mesmo à pesquisa básica, para novas investigações.

Estudos pré-clínicos

O objetivo dessa etapa é verificar se a descoberta poderá ser aplicada em seres humanos, por meio de estudos realizados em animais de laboratório, buscando responder às questões relacionadas com toxicidade geral e específica do antígeno. Deve-se obter o máximo de dados quanto à segurança clínica e informações complementares sobre a imunogenicidade do antígeno. Os dados contribuirão para o desenho do protocolo do subsequente estudo clínico.

Essa etapa é realizada em laboratórios especializados em atividades de desenvolvimento tecnológico, incluindo biotério de experimentação animal, com pessoal especializado e instalações específicas para essa finalidade. Cumpre observar nos procedimentos as normas de Boas Práticas de Laboratório, que preconizam um padrão de qualidade mediante equipamentos e instrumentos de trabalho validados e calibrados, utilização de sais, reagentes, meios de cultura e outros insumos certificados, animais de laboratório de sanidade reconhecida e cumprimento das normas de biossegurança.

Nos estudos de toxicidade é preconizada a utilização de três espécies animais, de ambos os sexos, das quais uma deverá ser de mamíferos não roedores, sendo importante a identificação de animais sensíveis ao antígeno. Para esses estudos, é preparado um lote da vacina mediante um processo similar ao que se espera usar para produzir os lotes para os estudos clínicos.

Nesta etapa, é necessário desenvolver um protocolo específico de estudo que inclua: a utilização de dose máxima preconizada para uso humano; a realização de múltiplas aplicações; a realização de estudos para verificar a possível ação sobre o feto, caso o produto for para uso em mulheres em idade fértil; a testagem de várias formas de injeção e vias, quando indicado o uso; o estudo da teratogenicidade; o monitoramento clínico dos animais e análise do efeito causal de anormalidades; a coleta de amostras de sangue para análise bioquímica dos elementos figurados e estudos enzimáticos, quando for o caso; e o estudo anatomopatológico após a finalização do estudo. No caso de novos adjuvantes e certos novos excipientes, até mesmo um programa toxicológico completo, incluindo dois anos de estudos carcinogênicos, pode ser necessário. Estudos posteriores de toxicologia e segurança, relacionados a riscos específicos, como toxicidade embrional, fetal ou peri-neonatal, pode ser necessário em certos casos.

Além disso, deve haver preocupação com o preparo das informações para compor a monografia do produto.

Vacina experimental para estudos clínicos

A vacina destinada aos estudos clínicos deve ser produzida em instalações que atendam aos procedimentos e normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF, ou “GMP” em inglês), as chamadas “plantas pilotos”.¹³ Essas normas preconizam um padrão de qualidade das instalações envolvidas na atividade, o controle e a validação de todas as operações, a utilização de insumos com certificado de qualidade, a validação de equipamentos e instalações, a calibração de instrumentos de medição, e os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs).

Nesta etapa deve ocorrer o estabelecimento do lote-semente ou banco de célula, que garantirá a reprodutibilidade dos lotes vacinais (BOMTEMPO; BAETAS, 2005), bem como o desenvolvimento da formulação e do processo de produção em pequena escala, com vistas à produção do material para o estudo clínico de fase I. Os ensaios analíticos do lote e os testes imunológicos para avaliar as respostas clínicas também devem ser desenvolvidos. (DOUGLAS; SADOFF; SAMANT, 2008)

Nessa etapa também deve ser obtida aprovação do estudo clínico pelos comitês de ética e autoridades da área de saúde. Os ensaios clínicos só serão permitidos se houver procedimentos sistemáticos pré-estabelecidos por escrito para sua organização e condução, no que se refere à coleta de dados, documentação e verificação estatística dos resultados. O “consentimento livre e esclarecido” de todos os participantes (sujeitos e profissionais) também é essencial (GREGERSEN, 2004).

¹³ A planta piloto (ou de protótipos) deve ter laboratórios de apoio, permitindo os estudos de metabolismo, cinética de crescimento bacteriano, vetores de expressão de antígenos, proteínas de interesse, cultura de células para produção de vírus, estudos de purificação, estabilidade, formulação, envasamento e liofilização. Também é utilizada para realizar estudos de parâmetros de produção, rendimento e escalonamento (aumento da escala de bancada para piloto e de piloto para industrial), que definem a viabilidade técnica e comercial da produção em teste. A planta piloto deve dispor de equipamentos para estudos em pequenos volumes (10-20 litros) e outros que permitam fazer estudo de escalonamento (50-100 litros) (HOMMA, 2003).

Estudos clínicos de fase I

Esta etapa tem como objetivo primário o estudo da segurança; e como objetivo secundário, a resposta imunológica. Em geral, a fase I é realizada em um número limitado de voluntários (< 100). Ao mesmo tempo em que se busca determinar a segurança da vacina, confirmando-se sua tolerância local e geral, também é realizado o estudo da imunogenicidade, que, pelo pequeno número de pessoas envolvidas, serve apenas como orientação da capacidade de resposta do produto e para buscar a melhoria da formulação.

O estudo da fase I deve seguir as Boas Práticas Clínicas e o protocolo do estudo deve contemplar os seguintes aspectos: a) descrição detalhada do objetivo, com dados epidemiológicos, impacto da doença que se pretende prevenir, e outras informações relevantes que justifiquem a criação de uma nova vacina; b) especificação da vacina, com métodos de produção, controle de qualidade e outras características do produto; c) descrição da população a ser estudada, envolvendo idade, sexo e outras informações, bem como os critérios de inclusão e exclusão; d) descrição dos procedimentos de vacinação e especificação do número de aplicações e intervalos desejáveis; e) padronização dos procedimentos laboratoriais segundo os tempos de coleta de soros para análise; f) padronização de procedimentos de medição de temperatura, aplicação de vacinas, especificação de tubos de coleta e para conservação dos soros, temperatura de manutenção das vacinas e dos soros coletados, normas de transporte, etc; g) especificação de equipamentos adequados para conservação e transporte de vacinas e dos soros; h) formulação de procedimentos relacionados aos grupos vacinados, com definição de formas de coleta e informações sobre eventos adversos; i) indicação de procedimentos para atendimento imediato do paciente vacinado que sofrer evento adverso; j) divisão das etapas de vacinação do grupo de voluntários; k) organização de um comitê técnico formado por clínicos especializados para analisar e decidir o encaminhamento de um evento adverso de maior gravidade, inclusive encerrando o estudo.

Antes do início dos estudos de fase II para dosagem clínica, é necessário completar a definição do produto e do processo. Essa definição inclui os métodos de síntese e passos do bioprocessamento, o número de componentes, e a estabilidade da formulação. Além disso, os ensaios do lote, da estabilidade e das matérias primas devem ser postos em prática. Testes imunológicos devem ser estabelecidos para apoiar os estudos de definição de dosagem, e um

plano relacionado aos aspectos regulatórios, visando ao pedido de registro da vacina, deve ser escrito. (DOUGLAS; SADOFF; SAMANT, 2008)

Estudos clínicos de fase II

O objetivo dessa fase é a busca de dados de imunogenicidade do novo produto, a continuidade dos estudos de eventos adversos, e a definição da dosagem clínica. A população voluntária a ser incluída no estudo é ampliada (geralmente algumas centenas de pessoas), de forma a que se produzam dados estatisticamente significativos. Nessa etapa, é necessária a participação de estatístico e epidemiologista, para a definição do tamanho e de outras características das amostras.

O estudo clínico de fase II deve seguir as Boas Práticas Clínicas, e a pesquisa deve, na medida do possível, ser desenhada como duplo-cego, “randomizada”, com utilização de placebo. A existência no mercado de produto similar obriga a sua utilização como referência. O tempo de duração do estudo é mais demorado que na fase I, pelo aumento da amostragem e maior complexidade, na medida em que se estudam novos parâmetros como: diferentes dosagens do agente imunizante, vias de administração, esquema de vacinações e possivelmente também diferentes populações-alvo selecionadas por idade, países ou por critérios epidemiológicos.

Normalmente, é neste período (após os resultados da fase I) que ocorre a decisão de se realizar a industrialização para a produção da vacina, bem como a definição do tamanho e localização da nova unidade fabril. Para alvos de vacina cujos estudos animais não são preditivos da eficácia em humanos – como o HIV – pequenos estudos de fase II-b para prova de conceito podem ser utilizados para se ganhar confiança antes de comprometer recursos significativos com as fases finais do desenvolvimento analítico e do processo, e a construção da fábrica (DOUGLAS; SADOFF; SAMANT, 2008).

Preparação dos lotes para fase III

Nesta etapa ocorre o aumento da escala de produção para um nível industrial, mediante a engenharia de processos biotecnológicos e os recursos da planta piloto, resultando na identificação, fabricação, envase e liberação da vacina de nível clínico. Os procedimentos

analíticos de controle que foram desenvolvidos são validados, documentados e aplicados ao produto desenvolvido, e servirão de suporte para os estudos clínicos de fase III e a fabricação do lote de consistência (BOMTEMPO; BAETAS, 2005; DOUGLAS; SADOFF; SAMANT, 2008).

Geralmente os ensaios analíticos e dos lotes envolvem inicialmente testes de potência funcionais tais como imunogenicidade animal, antes da aceitação de ensaios “*in vitro*” mais robustos e precisos que se correlacionam com esses testes de potência funcionais. Em geral, a variabilidade dos testes biológicos é um obstáculo importante para a obtenção tanto do aumento da escala do processo, como da consistência de produção (DOUGLAS; SADOFF; SAMANT, 2008).

Nesta etapa também deve ser iniciada a transferência de tecnologia para o “*site*” definitivo de fabricação dos lotes em escala industrial, incluindo os procedimentos analíticos e os relacionados ao processo de produção (DOUGLAS; SADOFF; SAMANT, 2008). É essencial que haja uma documentação completa e uma demonstração detalhada de todas as tarefas individuais para os profissionais da produção e do controle da qualidade. Vacinas produzidas através de uma nova tecnologia podem requerer mais tempo para a sua transferência efetiva do que aquelas feitas mediante uma tecnologia já utilizada rotineiramente na indústria (ELLIS, 2001).

Estudos clínicos de fase III

Essa fase é dedicada ao estudo da eficácia da vacina em vários ambientes clínicos. Como nas demais fases, também devem ser seguidas as Boas Práticas Clínicas. Esta fase é classicamente desenhada como estudo duplo-cego, controlado por placebo e “randomizado”, mas pode também ocorrer de forma não controlada. Envolve várias centenas ou milhares de indivíduos, dependendo da prevalência da doença-alvo, bem como diversos “sites” (estudo multicêntrico), muitas vezes distribuídos em vários países a fim de estudar diferentes situações epidemiológicas, perfis étnicos, e outros fatores.¹⁴ A eficácia é avaliada na fase III pela diferença na incidência da doença entre os vacinados e os não vacinados.

¹⁴ O uso inicial de uma nova tecnologia, como a vacina de DNA, pode ensejar o estudo de um número maior de sujeitos, por questões de segurança.

No caso de algumas vacinas que possuem produto similar registrado, e em que já se conhecem os níveis de anticorpos que conferem proteção, não é necessário realizar as investigações da fase III. Basta ampliar os estudos da fase II e estabelecer a taxa de soroproteção. Nesse caso, é recomendável incluir-se a vacina registrada existente como forma de controle.

O sucesso em estudos clínicos de fase III depende de uma estimativa acurada do tamanho da amostra baseada na incidência da doença, taxas de evasão baixas, definições precisas do “*endpoint*” clínico relacionado às reivindicações da futura bula, e rigorosa gestão de dados nos padrões mais elevados.

Nesta etapa, deve-se finalizar a transferência da tecnologia para as instalações definitivas de produção da vacina. A nova instalação precisará então ser validada em relação às Boas Práticas de Fabricação para a produção dos lotes da vacina para os estudos clínicos de fase III.

Durante os estudos são avaliados os “lotes de consistência” da vacina, mediante a escolha de três lotes consecutivos, de um total de cinco lotes produzidos, os quais deverão atender às especificações de todas as análises de controle de qualidade. Esses lotes serão testados nos estudos de fase III para demonstrar que induzem respostas imunes semelhantes em um conjunto aleatório de sujeitos. Além disso, será demonstrada a estabilidade em tempo real, para apoiar a reivindicação de um adequado tempo de prateleira (DOUGLAS; SADOFF; SAMANT, 2008).

Difusão

Depois de a vacina chegar a sua forma final e ser devidamente testada, são necessárias ainda mais algumas etapas até que o produto tenha o seu uso clínico disseminado na sociedade. Essas etapas se referem ao registro da vacina nos órgãos regulatórios nacionais e internacionais, sua fabricação em escala comercial, seu fornecimento aos diversos mercados e às atividades pós-comercialização.

Registro

Com a obtenção de resultados satisfatórios na fase III, prepara-se a documentação a ser submetida às autoridades regulatórias para o registro da vacina. Essa documentação deve conter, basicamente: a) monografia do produto, com caracterização do antígeno, formulação e especificação da vacina, metodologias de produção e controle de qualidade e os resultados obtidos nos estudos pré-clínicos e das fases I, II e III de estudos clínicos; b) informação sobre a termoestabilidade da vacina; c) prazo de validade da vacina; d) bula com todas as informações pertinentes; e) responsável técnico pela vacina; f) outras informações pertinentes.

Normalmente é depois do registro da vacina no país de origem que inicia-se o processo para registro em outros países.

Fabricação

Com a obtenção do registro e licença para comercializar a vacina, pode ser iniciada a sua fabricação. Após o recebimento e o controle de qualidade das matérias primas a serem usadas, a fabricação de vacinas ocorre mediante três passos:

1. Produção do “bulk” (concentrado do princípio ativo), que por sua vez divide-se em: “*upstream process*”, consistindo de atividades tais como crescimento ou fermentação da cultura dos ingredientes ativos; e “*downstream processing*”, que resume as atividades de purificação e tipicamente inclui a recuperação, a concentração, e uma segunda purificação para remover impurezas específicas e impurezas introduzidas durante passos anteriores, sendo que a inativação de bactérias ou vírus pode ocorrer neste estágio. (GREGERSEN, 2004);¹⁵
2. Formulação e envase, consistindo de atividades tais como adição de adjuvantes (para aumentar a resposta imune), estabilizantes (para prolongar o tempo de prateleira) e/ou

¹⁵ No caso de vacinas de DNA, a produção do bulk é feita através de extração e purificação do DNA plasmidial de células bacterianas contendo o gene desejado no plasmídeo. Os passos são os seguintes: fermentação em um meio definido; recuperação de células microbiais totais por metodologia de centrifugação/lavagem ou ultrafiltração; lise celular e remoção de restos celulares; remoção de RNA, DNA genômico, proteínas, endotoxinas e impurezas do hospedeiro; purificação de DNA plasmidial; troca de buffer e concentração; e filtração esterilizada do bulk final (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010).

conservantes (para permitir a utilização de frascos multidoses), além de enchimento de frascos e seringas, e liofilização nos casos de vacinas de vírus vivos;

3. Embalagem, incluindo rotulagem, embalagem e armazenamento controlado. Juntamente com o passo anterior de envase, são chamados de “*fill/finish*”.

O controle de qualidade ocorre após cada um desses passos, tomando até 70% do tempo de todo o ciclo de produção. Esse controle consiste em análises de segurança, potência, pureza, esterilidade, e outras que sejam específicas ao produto. Além disso, é feito o controle e monitoramento do ambiente para evitar qualquer contaminação.

O tempo total do processo de fabricação pode ser de 9 a 22 meses (GRECO, 2004). Depois disso, ocorre a liberação do lote da vacina para distribuição; no entanto, somente após submissão às autoridades regulatórias e obtenção de sua aprovação.

As instalações de produção devem adotar as Boas Práticas de Fabricação (BPF), além do controle e garantia de qualidade apropriados, pois precisam ser aprovadas pelas autoridades regulatórias. Outra competência muito importante nessa etapa é o planejamento, pois a ocorrência de problemas na fabricação pode levar a sérios atrasos no fornecimento do produto.

Fornecimento

O fornecimento global de vacinas requer a capacidade de lidar com países pobres e ricos, mercados públicos e privados, países com diferentes climas, padrões epidemiológicos, infraestrutura, e, como consequência, com diferentes cronogramas e coberturas de vacinação, e diferentes necessidades logísticas. Soma-se a esses aspectos a necessidade de distribuir os produtos dentro da “cadeia fria”, uma especificidade das vacinas (GRECO, 2004).

A “cadeia fria” diz respeito a determinados procedimentos de armazenamento, transporte, conservação, manejo e distribuição com vistas a que o produto chegue ao local de vacinação nas condições adequadas. Certas vacinas, como a de febre amarela (vírus atenuado), são muito sensíveis ao calor; outras, como a de hepatite B, ao contrário, são mais sensíveis à baixa

temperatura e quando congeladas perdem a eficácia. Assim, as vacinas devem ter assegurada sua conservação em temperatura entre 2 e 8°C.¹⁶

Para haver a introdução de uma nova vacina nos sistemas de saúde, a maioria dos países tem uma comissão de especialistas, geralmente nomeada pelo Ministério da Saúde, que avalia a proposta de sua inclusão no programa nacional de imunização. Em geral, o processo de tomada de decisão é tanto científico – baseado em evidências – como político – refletindo as percepções públicas sobre a doença ou a vacina (MULHOLLAND; BJORVATN, 2003).

Pós-comercialização

Nessa etapa são organizados estudos clínicos de fase IV para acompanhar e monitorar os efeitos da vacinação com o novo produto, especialmente os eventos adversos raros e os que podem acontecer depois de algum tempo de aplicação da vacina (que podem não ter sido detectados nos estudos das fases I, II e III). Nesses estudos também se busca estabelecer a efetividade da vacina, ou seja, o impacto determinado pelo seu uso sobre a morbidade da doença.

As várias questões que podem surgir nessa etapa envolvem não só o trabalho de pediatras clínicos, mas também o de profissionais de neurologia, imunologia, imunopatologia, virologia, microbiologia e outros, sendo então importante a organização de grupos dedicados a esses estudos (HOMMA, 2003). Uma forma de alcançar os objetivos da fase IV é por meio de vigilância pós-marketing (vigilância de eventos adversos pós-vacinação), o que implica em uma responsabilidade compartilhada entre muitos atores além da indústria farmacêutica e agências reguladoras, incluindo os profissionais do serviço de saúde, a população exposta, políticos, advogados, e outros (GRECO, 2004).¹⁷

¹⁶ Uma das características das vacinas de DNA é a possibilidade de serem conservadas em temperatura ambiente, o que poderia dispensar a utilização da cadeia fria.

¹⁷ Levando em consideração os padrões atuais, uma estimativa realista do custo direto para se desenvolver uma vacina ficaria entre US\$60 e 100 milhões. Contudo, se não houver a infraestrutura adequada e tiverem que ser feitos investimentos em instalações de produção completamente novas, esse custo pode dobrar (GREGERSEN, 2004). As ações mais custosas de todo o processo são os estudos clínicos e o aumento da capacidade produtiva via industrialização. Quanto ao tempo necessário, pode-se levar uma média de pelo menos 10 anos, do início do desenvolvimento até o registro da vacina (STRUCK, 1996 apud ELLIS, 2001), sem contar o tempo das etapas iniciais de pesquisa. Quanto à taxa de sucesso, das 25 vacinas candidatas iniciais, cinco atingem a fase III de desenvolvimento clínico e apenas uma chega ao mercado (MILSTEIN, 2005).

2.4.2 FUNÇÕES, COMPONENTES E RETROALIMENTAÇÃO

Funções

Greco (2004) faz um exercício interessante ao apresentar uma figura que relaciona as etapas com as funções atuantes no processo de pesquisa-lançamento de uma nova vacina. Em sua figura, Greco inclui as etapas de Pesquisa Experimental, Testes Pré-Clínicos, Testes Clínicos de Fase I, II e III, Registro da Vacina e Produção; e esboça em quais dessas etapas há a atuação das seguintes funções: Pesquisa, Desenvolvimento, Desenvolvimento Clínico, Propriedade Intelectual e Desenvolvimento de Negócios, Assuntos Regulatórios, Industrialização, Produção, Marketing Estratégico e Unidades de Negócio. Cumpre ressaltar, entretanto, que Greco apenas relaciona as funções, sem fazer uma descrição delas, razão pela qual outros autores foram consultados neste trabalho no momento da descrição dessas funções.

Gregersen (2004), por sua vez, já apresenta entre as atividades necessárias para o desenvolvimento de vacinas: Pesquisa da Vacina Candidata; Estabelecimento de Bancos de Células/ Microorganismos; Desenvolvimento de Processo; Desenvolvimento de Formulação; Desenvolvimento Analítico; e Desenvolvimento de Sistemas e Testes Biológicos.

Apesar da diferença na terminologia (“funções” e “atividades”), ambos os autores estão tratando de áreas de competências necessárias no processo de inovação em vacinas. Por isso, foi escolhido neste trabalho o termo “função” para designar esse tipo de item. A seguir, então, são descritas essas funções, sendo que as duas primeiras indicadas por Greco não serão descritas por já estarem englobadas naquelas citadas por Gregersen.

Pesquisa da vacina candidata

Juntamente com algumas poucas tecnologias essenciais, a pesquisa contínua em virologia, microbiologia, parasitologia e imunologia, são os alicerces para a pesquisa em vacinas. Entretanto, não se deve esperar que mesmo o mais detalhado conhecimento sobre citocinas e

sua regulação de respostas imunes, ou sobre mecanismos genéticos fundamentais que controlam o crescimento e a replicação de microorganismos, possa levar a um sucesso direto ou imediato. Tanto no passado, como para o futuro próximo, parece ser mais a pesquisa pragmática, orientada à aplicação, a principal promotora do desenvolvimento de vacinas (GREGERSEN, 2004).

Obstáculos imunológicos complexos devem ser superados a fim de se chegar a um novo alvo de vacina, o que geralmente é feito através do estabelecimento de modelos animais apropriados e pela testagem de todo tipo de antígenos candidatos a vacina nesses modelos, buscando de uma forma muito pragmática os seus efeitos protetores (GREGERSEN, 2004). Atualmente, as ferramentas da bioinformática contribuem para agilizar e aumentar a produtividade desse processo.

Desenvolvimento de Bancos de Célula/ Microorganismos

Primeiramente, culturas de células e microorganismos a serem usados no desenvolvimento devem ser estabelecidos como bancos de célula mestre e de trabalho, ou lotes semente mestre e de trabalho, respectivamente. O estabelecimento desses bancos e lotes deve observar as Boas Práticas de Fabricação e visam garantir um fornecimento constante de matérias-primas biológicas bem caracterizadas e uniformes. Numerosos testes “*in vitro*” e “*in vivo*” são necessários para garantir a ausência de agentes indesejáveis e para confirmar a identidade desses bancos de célula e lotes semente microbiais. Devido à origem biológica de muitas matérias-primas, também devem ser realizados estudos de segurança em razão dos riscos associados a príons e vírus com potencial de contaminação. Se forem identificados riscos específicos e se as margens de segurança forem baixas, devem ser incluídas medidas reparadoras específicas dentro do processo (GREGERSEN, 2004).

Desenvolvimento de Processo

O processo utilizado nas etapas iniciais de pesquisa para produzir a vacina é normalmente o ponto de partida para o desenvolvimento do processo. O próximo passo é desenvolver um processo consistente e econômico que possa ter sua escala aumentada para uma eventual produção industrial (ELLIS, 2001). Assim, começando com um simples percentual do Banco

de Célula de Trabalho e/ou do material do Lote Semente de Trabalho, é estabelecido um processo e levado até uma escala final (GREGERSEN, 2004). O aumento progressivo da escala, do nível de bancada até o estágio de planta piloto, e finalmente até o estágio industrial, sempre assegurando a consistência, também enseja questões relacionadas a validação, testagem e garantia de qualidade (GRECO, 2004).

A vacina utilizada no ensaio clínico inicial pode ser feita por um processo ainda prototípico, relacionado ao processo final; enquanto isso, o desenvolvimento técnico continua em direção ao processo final, cujo produto será usado nos ensaios clínicos subseqüentes (ELLIS, 2001). Assim, o “congelamento” do processo tem de ocorrer, no máximo, até o momento em que se produz a vacina para os estudos clínicos de fase III (GRECO, 2004). No entanto, há o risco de modificações no processo invalidarem os testes clínicos realizados anteriormente (BOMTEMPO; BAETAS, 2005).

Desenvolvimento de formulação

O desenvolvimento da formulação inclui: o desenho de formulações estáveis, bem toleradas e seguras; o uso de adjuvantes; o desenvolvimento de vias de administração específicas; a combinação de vacinas de forma compatível; e, particularmente para vacinas de vírus atenuado, o desenvolvimento de um processo de liofilização. O desenvolvimento da formulação também se estende à seleção ou desenho de seringas e outras formas de apresentação e à definição dos processos de envasamento e embalagem. Programas de monitoramento da estabilidade para produtos intermediários e finais são de extrema importância, e devem ser iniciados o mais cedo possível para evitar dificuldades em uma etapa posterior do desenvolvimento (GREGERSEN, 2004).

Desenvolvimento Analítico / Caracterização do produto

O desenvolvimento analítico compreende todas as atividades relacionadas ao desenho e uso de métodos adequados para controlar e especificar todas as partes do processo e do produto, incluindo teste de matérias-primas, produtos intermediários e do produto final, com relação, por exemplo, a identidade, atividade específica, conformação, pureza, e impurezas. Para uma vacina desenvolvida de acordo com os padrões de hoje, um conjunto de aproximadamente

100 diferentes testes e métodos são necessários. A maioria desses testes precisa ser validada para o seu propósito específico, a fim de serem avaliadas a especificidade, a sensibilidade, a exatidão estatística e as limitações dos seus métodos (GREGERSEN, 2004).

Desenvolvimento de sistemas de testes biológicos

Em paralelo ao desenvolvimento de processo, devem estar disponíveis sistemas de modelos e testes biológicos para monitorar a potência, imunogenicidade, ou capacidade protetora da vacina em qualquer etapa, na medida em que vacinas são produtos instáveis e pequenas modificações de processo podem ter uma influência significativa – e principalmente negativa – no antígeno da vacina. Riscos potenciais das matérias-primas ou de contaminantes do processo também podem ser avaliados por meio de estudos de modelos com diversos agentes virais e microbiais. Além disso, modelos biológicos devem estar à mão para que sejam estudadas as características básicas farmacológicas, imunológicas, toxicológicas e potencialmente imunotoxicológicas da vacina. Com isso, poderão ser estudadas as respostas à dosagem, as respostas imunes celulares e humorais induzidas ou os mecanismos de proteção, a longevidade das respostas imunes, e os efeitos adversos imunológicos potenciais (GREGERSEN, 2004).

Desenvolvimento clínico

Existem três atividades básicas envolvidas no desenvolvimento clínico: o desenho do protocolo de pesquisa e a análise dos resultados; a gestão do processo; e a execução dos testes (QUENTAL; SALLES FILHO, 2006).

Para se desenhar ensaios clínicos são necessários: o conhecimento e manejo de métodos e técnicas envolvidas nas diversas etapas da pesquisa clínica, o manejo das variáveis que traduzem os conceitos de segurança e de eficácia dos novos produtos, e a capacidade de conciliar os interesses dos vários usuários de seus resultados – a indústria, as agências reguladoras e a prática clínica (QUENTAL; SALLES FILHO, 2006).

A gestão da pesquisa geralmente envolve várias competências relacionais: nas fases I e II, é necessária a colaboração entre empresa e investigadores médicos de universidades e institutos

de pesquisa no planejamento e gerência dos ensaios; na fase III, precisa haver o relacionamento organizado entre as funções de marketing, assuntos regulatórios e de P&D; na fase IV, a capacidade de coordenação e o monitoramento de produtos já em fase de comercialização (MARANDOLA, 2004 apud QUENTAL; SALLES FILHO, 2006). Outra importante atividade no desenvolvimento clínico é a manipulação, armazenamento e transferência rotineira de informação. As necessidades de gestão aumentam conforme cresce o número de sites e pacientes envolvidos (fase I < fase II < fase III) (QUENTAL; SALLES FILHO, 2006).

Algumas competências desejáveis na execução dos estudos clínicos são: a produtividade da pesquisa clínica, o potencial de recrutamento, e a qualidade da infra-estrutura e do sistema de saúde (COURCIER-DUPLANTIER; BOUHOURS, 2004 apud QUENTAL; SALLES FILHO, 2006).

Assuntos regulatórios

Existe um conjunto extenso de regras e “*guidelines*” nacionais e internacionais, cobrindo quase todos os aspectos do desenvolvimento e registro farmacêutico e de vacinas. Essas “*guidelines*” descrevem padrões que não são obrigatórios num sentido legal, mas aderência a eles é vigorosamente recomendada, na medida em que posteriormente, durante o registro e licença, o produto será julgado por essas mesmas regras (GREGERSEN, 2004).

É importante que se discuta antecipadamente com as agências reguladoras sobre algumas questões chaves do desenvolvimento da vacina. Mesmo havendo “*guidelines*” para muitas novas tecnologias (como vacinas de DNA e vacinas combinadas), normalmente surgem dúvidas específicas relacionadas a questões de toxicologia, à profundidade dos estudos clínicos recomendados, ao desenvolvimento analítico e ao desenvolvimento do processo, que ensejam uma consulta prévia. Por exemplo, o plano para um estudo de eficácia normalmente é discutido com as agências reguladoras no final da fase II (ELLIS, 2001).

Assuntos regulatórios permeiam todo o processo que leva ao registro de uma vacina: a observância às boas práticas de laboratório (BPL) na preparação de materiais para testes em modelos animais e análise toxicológica; a observância às Boas Práticas de Fabricação

vigentes (BPF) na produção dos materiais para os estudos clínicos; a submissão do projeto de estudos clínicos para a revisão e aprovação pelos Comitês de Ética na Pesquisa e autoridades regulatórias; a observância das Boas Práticas Clínicas nos estudos clínicos; e a submissão de todos os dados clínicos, não-clínicos e de fabricação para a autoridade regulatória para a revisão final e licença (registro da vacina).

Assim, as questões regulatórias têm um papel importante durante todas as etapas de desenvolvimento, podendo gerar implicações até depois da vacina chegar ao mercado, em função de exigências das autoridades regulatórias. Além disso, após o registro no país de origem, normalmente é dado início ao processo de registro da vacina em outros países e de certificação junto à OMS, se for o caso.

Destacam-se as atividades de garantia de qualidade, que promovem a observância às normas de boas práticas e asseguram a disponibilidade da documentação apropriada para o encaminhamento dos processos às autoridades regulatórias (ELLIS, 2001). Um outro aspecto regulatório diz respeito às inspeções nas instalações fabris realizadas pelas autoridades de vigilância sanitária, as quais podem resultar em “observações” e “advertências”, ou mesmo levar a fechamento de fábricas (GRECO, 2004).

Industrialização

As instalações e equipamentos para a fabricação de uma vacina são parte integrante do dossiê para o registro do produto e qualquer mudança importante neles terá que ser aprovada pelas autoridades regulatórias. Portanto, pelo menos para as fases clínicas finais, o produto deve ser feito em uma planta e em equipamentos definitivos. No entanto, na medida em que cada vacina geralmente requer uma planta diferente em razão de exigências de fabricação únicas, serão necessários grandes investimentos em construções, instalações, equipamentos e força de trabalho para a produção da nova vacina.

Quanto a este último aspecto, a produção de vacinas é mais intensiva em trabalho do que os produtos farmacêuticos, sendo comum ter 50% do total da força de trabalho das empresas na área industrial. Além disso, a área de controle de qualidade pode necessitar de pelo menos a metade da quantidade de pessoal empregado na produção.

No entanto, para produzir lotes de vacina para os ensaios clínicos iniciais, em uma escala intermediária, devem estar disponíveis plantas pilotos (GREGERSEN, 2004). O planejamento para a fabricação em escala comercial começa depois do processo de produção ter sido definido e depois de haver uma indicação, no decorrer do desenvolvimento clínico, de que o produto tem um perfil de segurança e imunogenicidade adequado para o eventual registro (ELLIS, 2001). O início do investimento nas novas instalações deve levar em consideração que para se desenhar, construir e validar uma nova linha de embalagem podem ser necessários 2 anos; uma nova fábrica, 5 anos; e um novo “*site*”, 7 anos (GRECO, 2004).

Assim, para se organizar instalações industriais modernas, necessita-se de recursos financeiros, pessoas treinadas adequadamente, um ambiente local adequado, apoio de outros parceiros, mercado grande o suficiente e garantido, e tempo – além de um bom planejamento de todo o processo (GRECO, 2004).

Produção

As atividades de produção iniciam com a preparação, em instalações com Boas Práticas de Laboratório, do material para ser usado nos testes toxicológicos pré-clínicos. Depois disso, é produzido o lote piloto para as fases I e II dos estudos clínicos, sendo necessário para isso de uma planta piloto certificada com Boas Práticas de Fabricação (BPF). Para ensaios clínicos de fase III, a produção dos lotes geralmente já é feita em uma planta industrial, com certificação em BPF. Todavia, não há proibição de que esses lotes sejam feitos ainda numa planta piloto, o que demandará novos estudos clínicos quando se estabelecer a planta industrial onde ocorrerá a produção comercial. Finalmente, após o registro da vacina, é iniciada a produção comercial.

Um momento decisivo ocorre quando os detalhes técnicos do processo de produção e dos testes analíticos são transferidos pelo grupo de desenvolvimento ao setor de produção. Deve haver o planejamento do “*timing*” e das necessidades de pessoal para a preparação de toda essa documentação, transferência e treinamento, a fim de que o setor de produção esteja preparado para liberar quantidades suficientes da vacina para distribuição, logo após a aprovação do produto. (ELLIS, 2001).

Marketing estratégico

Entre as atividades do marketing estratégico estão a pesquisa de mercado, o planejamento estratégico, o “*forecasting*” (previsão) e a inteligência competitiva. O *input* dessas atividades deve ocorrer em quase todas as etapas do desenvolvimento da vacina, desde a descoberta inicial, passando pelo desenvolvimento, até o lançamento do produto.

Inicialmente e mais importante, é necessário analisar a epidemiologia da doença e também a potencial demanda de mercado para a vacina, a fim de definir a viabilidade do projeto de P&D. Esse tipo de preocupação deve existir já nas etapas iniciais de pesquisa. A economicidade da vacina somente poderá ser avaliada com o desenvolvimento do processo de produção e estudos de escalonamento, quando os custos para produzi-la serão estimados. Outra informação muito importante é a previsão do volume estimado do produto (número de doses que se projeta comercializar), o que determina o tamanho e a capacidade da fábrica que produzirá a vacina – e, portanto, o investimento necessário à sua implantação (ELLIS, 2001).

No tocante à introdução de novas vacinas nos serviços de saúde, deve-se ter o cuidado especial de criar uma base de evidências para a tomada de decisão racional por parte dos governos e das autoridades de saúde em nível internacional. Para isso, pode ser necessário fazer avaliações da carga da doença nos países, projetos de demonstração de vacinas em programas reais de saúde pública, e análises do impacto econômico da introdução da vacina nos países. Junto a isso, pode ser útil fazer avaliações das percepções da comunidade e dos tomadores de decisão sobre a importância da doença e a necessidade de vacinação contra ela, e a identificação de canais de distribuição e de mecanismos financeiros para o seu pagamento. Algumas dessas ações devem começar já na fase de desenvolvimento da vacina (CLEMENS, 2003).¹⁸

Propriedade intelectual e desenvolvimento de negócios

As atividades na área de propriedade intelectual apóiam o processo de desenvolvimento da vacina em várias de suas etapas, e são muitas vezes interligadas ao desenvolvimento de

¹⁸ No caso de uma nova vacina que possa substituir uma vacina já em uso (como é o caso da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela), é provável que possam ser dispensadas algumas dessas atividades de marketing estratégico, em função de já haver um mercado pré-estabelecido.

negócios. Nas etapas iniciais da pesquisa, as atividades de monitoramento tecnológico – mediante a busca em bases de dados de patentes – subsidiam e podem direcionar a pesquisa tecnológica, pois parte desse tipo de informação não é encontrada nos periódicos científicos. Também é importante a inclusão de cláusulas de propriedade intelectual nos acordos de pesquisa conjunta e de transferência de material biológico. Além disso, é necessário o controle do sigilo da informação, pois a publicação antes do depósito da patente pode torná-la de domínio público, prejudicando a futura atração de investimentos privados ao projeto.

Outras atividades na área de propriedade intelectual, que normalmente ocorrem na passagem da fase de pesquisa para a fase de desenvolvimento, são: análise de patenteabilidade do resultado da pesquisa (de acordo com os critérios de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial); decisão de onde patentear (conforme os mercados consumidores e produtores); redação de pedidos de patente e seu depósito na agência oficial de propriedade industrial. Posteriormente, ocorrem as atividades relacionadas à gestão de patentes (a falta de pagamento de taxas pode gerar cancelamento da patente); e finalmente a gestão de royalties e pagamentos, que se prolonga até as etapas de difusão da vacina. O monitoramento da infração de patentes por terceiros e o conseqüente processo judicial também fazem parte dessa função.

A importância das atividades de desenvolvimento de negócios reside no fato de normalmente serem necessárias parcerias com outras instituições para o desenvolvimento e comercialização de um novo produto. A análise estratégica do ambiente interno e externo à organização e a definição de objetivos estratégicos institucionais fornecem as bases para as atividades de desenvolvimento de negócios, pois permitem que sejam identificadas as lacunas a serem preenchidas por meio de parcerias estratégicas. A existência de uma gestão de portfólio de produtos potenciais também é um requisito importante para o desenvolvimento de negócios (AUSTIN, 2008).

O momento da passagem da fase de pesquisa para a fase de desenvolvimento é marcado por várias atividades nessa área. É comum ocorrer a prospecção de oportunidades tecnológicas (pela indústria), e o marketing de tecnologias (pelas instituições científicas e tecnológicas). Nesses contatos iniciais com parceiros potenciais, é feita a chamada “*due dilligence*”, consistindo de uma primeira investigação sobre a outra parte interessada. Normalmente é necessário um acordo de confidencialidade entre as partes, com vistas a um conhecimento

mais detalhado das novas tecnologias visando a uma melhor avaliação da oportunidade tecnológica. Em algum momento será necessária uma valoração da tecnologia, para se ter parâmetros monetários para a mesma (AUSTIN, 2008).

Um próximo passo é a elaboração de uma proposta de parceria estratégica, em que deve estar definida a estrutura ou modo organizacional da mesma. A parceria pode se estruturar mediante um arranjo contratual ou acordo societário (DUYSTERS; HAGEDOORN, 2005), sendo que o primeiro inclui as licenças de patente e acordos de desenvolvimento conjunto, e o segundo as joint-ventures e fusões e aquisições. Parte-se então para as negociações entre as partes, quando ocorre novamente uma “*due diligence*” mais aprofundada; e caso chegue-se a um acordo, é elaborado e redigido o contrato (AUSTIN, 2008).

Após a formalização da parceria estratégica, é necessário fazê-la funcionar. Esta é a função da gestão de alianças, cujos objetivos principais são a garantia da governança e a resolução de conflitos. Uma gestão de aliança bem sucedida é caracterizada por uma grande capacidade de comunicação e relacionamento, interação freqüente e construção de confiança. Além do grupo e do líder do projeto de P&D, que são responsáveis pelo dia-a-dia da parceria, também é comum nos acordos de licenciamento a estruturação de uma Comissão de Direção Conjunta (“*Joint Steering Committee*”). A tarefa da Comissão é arbitrar questões que não possam ser resolvidas no nível do grupo (AUSTIN, 2008).

Unidades de negócio

Uma unidade estratégica de negócio (“*strategic business unit*”) é composta por um grupo interdisciplinar de pessoas de áreas como novos produtos, propaganda, comunicação, vendas, relações profissionais, serviços financeiros, assessoria científica e médica, assessoria jurídica e planejamento. Esse grupo conduz todas as atividades necessárias relacionadas à gestão comercial de um determinado produto, podendo ter seu próprio gerente geral e atuar de forma relativamente autônoma em relação à estrutura empresarial na qual estão inseridos (SPILKER, 2009). No processo de desenvolvimento da nova vacina, as atividades da unidade de negócio iniciam em paralelo ao investimento na industrialização para produção da vacina, e continuam pelas etapas de difusão (GRECO, 2004).

Componentes

Mahoney e Morel (2006) desenvolveram uma estrutura de análise para a indústria biotecnológica com seis determinantes relacionados à inovação tecnológica em saúde, que seriam: competências em P&D nos setores público e privado; competências na fabricação de produtos em saúde; sistemas de distribuição nacional nos setores público e privado (mercado doméstico); sistemas de distribuição internacional (mercado de exportação); sistemas de regulação e gestão de propriedade intelectual, em nível nacional e organizacional; e sistemas de regulação para drogas, vacinas e equipamentos, visando segurança e eficácia.

Uma forma de agrupar esses seis determinantes é em quatro categorias principais: capacidade de P&D, capacidade de fabricação; desenvolvimento de sistema de distribuição nacional e internacional; e ambiente regulatório. Na medida em que esses componentes da inovação são ligados de forma dinâmica, o sucesso no desenvolvimento e introdução de novas tecnologias requer que se pense de forma articulada todos os seis componentes. Progresso em um dos elementos requer o progresso em todos, e o fracasso em um deles pode impedir o progresso em todos (MAHONEY; MOREL, 2006).

A estrutura de análise pode ser usada tanto para desenvolver estratégias para a inovação em saúde em nível nacional, como para iniciativas individuais de inovação tecnológica. Da mesma forma, também se aplica a empreendimentos em rede e às parcerias para o desenvolvimento de produtos em saúde (MAHONEY; MOREL, 2006). Essa abordagem analisa o processo de inovação por meio da separação dos seus componentes.

Retroalimentações

Como esclarecido anteriormente, o processo de inovação em geral e na área de saúde em particular, não pode ser entendido em toda sua complexidade como uma seqüência linear de etapas. Para ilustrar essa complexidade, alguns autores optaram por inserir em suas representações gráficas do processo inovador, entre outras coisas, setas de retroalimentação ligando as referidas etapas.

Em seu artigo pioneiro, Kline e Rosenberg (1986) fizeram uma representação gráfica das rotas do fluxo de informação e cooperação no processo de inovação em geral. Nesta figura, os autores apresentam as etapas do processo na seguinte ordem: após a atuação do “mercado potencial”, seguem-se 1. inventar e/ou produzir desenho analítico; 2. desenhar com detalhes e testar; 3. redesenhar e produzir; e 4. distribuir e vender. Essa seqüência é chamada pelos autores de cadeia-central-da-inovação (“*central-chain-of-innovation*”). No entanto, são inseridas setas de retroalimentação partindo de cada etapa em direção à etapa imediatamente anterior, como também partindo da última etapa do processo em direção às etapas 1 e 2.

Gelijns (1990), em sua descrição do processo de inovação na área de medicamentos, também inclui numa representação gráfica setas de retroalimentação que partem do fluxo de Difusão em direção ao fluxo de Desenvolvimento, e setas que partem do fluxo de Desenvolvimento em direção ao fluxo de Pesquisa e Invenção.

Galler (2008) apresenta uma ilustração do processo de desenvolvimento de imunobiológicos, com etapas na seguinte ordem: 1. pesquisa básica e aplicada; 2. pré-desenvolvimento; 3. desenvolvimento; 4. ensaio pré-clínico; 5. ensaio clínico; 6. produção industrial; e 7. pós-marketing. São inseridas setas de retroalimentação partindo da etapa de ensaio clínico em direção às etapas de ensaio pré-clínico e pesquisa básica e aplicada; setas partindo da etapa de produção industrial em direção às etapas de desenvolvimento, pré-desenvolvimento e pesquisa básica e aplicada; e setas partindo da etapa de pós-marketing em direção às etapas de ensaio pré-clínico, desenvolvimento, pré-desenvolvimento, e pesquisa básica e aplicada.

“Diante das idéias do mundo livresco que acabamos de apresentar, analisar e resumir, cabe agora ir a campo para observar empiricamente como as coisas se passam no ambiente cotidiano das práticas dos atores de carne e osso, em um país onde as ciências são financiadas predominantemente com dinheiro público e contando ainda com poucos estudos empíricos sobre as suas vidas: o Brasil.”

Carlos José Saldanha Machado

Olhares acadêmicos sobre a invenção e a descoberta nas ciências: uma introdução. Rio de Janeiro: Editora E-papers, 2010, p. 126.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 AS MUDANÇAS ORGANIZACIONAIS

3.1.1 O AMBIENTE DA FIOCRUZ

Inicialmente será feita uma descrição das características da Fiocruz no ano de 2000, bem como de alguns fatos anteriores a essa data, de forma a contextualizar as mudanças que ali iniciaram a partir do ano de 2001. Essas mudanças influenciaram as ações no CPqAM relacionadas à criação do seu Laboratório de Virologia e Terapia Experimental, responsável pela invenção da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.

A Organização

A Missão oficial da Fiocruz foi definida pelo seu III Congresso Interno, sendo ela:

Gerar, absorver e difundir conhecimentos científicos e tecnológicos em saúde, pelo desenvolvimento integrado de atividades de pesquisa, ensino, informação, tecnologia e produção de bens e serviços, com a finalidade de proporcionar apoio estratégico ao Sistema Único de Saúde e contribuir para a melhoria da qualidade de vida da população e para o exercício da cidadania (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2001a).

Junto a sua Missão, a Fiocruz possui cinco Fundamentos do Projeto Institucional, também aprovados no seu III Congresso Interno: 1) Compromisso Social; 2) Caráter Público e Estatal; 3) Integralidade Institucional; 4) Gestão Democrática e Participativa, com Controle Social; e 5) Eficiência e Eficácia Gerencial.

Esses são os grandes e genéricos compromissos da instituição e, portanto, compõem a sua estratégia organizacional. Esses compromissos, ou essa filosofia, apontam para o tipo de estrutura que a instituição deve possuir, de forma a possibilitar a consecução de seus objetivos estratégicos (NELSON, 2006). A estrutura organizacional está relacionada tanto à forma de organização, quanto à forma de governo (NELSON, 2006). A Figura 9 representa a estrutura

da Fiocruz no ano de 2000, conforme dados do seu Relatório de Atividades (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2001a).

A Presidência, composta de Presidente e quatro Vice-Presidências, representavam o Ápice Estratégico da instituição. As Unidades Técnico-Administrativas, juntamente com as Unidades Técnicas de Apoio e a maioria dos Órgãos de Assistência Direta à Presidência, formavam a Equipe de apoio da Fiocruz. E a Assessoria de Planejamento seria sua Tecnoestrutura.

Quanto a suas Unidades Técnico-Científicas, também denominadas de Unidades Finalísticas, correlacionam-se com as Unidades ou Divisões de uma Organização Diversificada. Isto ocorre porque cada uma possui relativa autonomia em relação ao Ápice Estratégico, o qual neste caso passaria a ser identificado com a Administração ou Escritório Central. Assim, conclui-se que a Fiocruz possui um arcabouço formal de Organização Diversificada, onde os dirigentes daquelas Unidades finalísticas formam a sua Linha Intermediária.

No entanto, algumas ressalvas devem ser feitas. A Equipe de Apoio da Fiocruz é maior do que aquela verificada em uma organização diversificada típica, pois concentra muitos serviços que dão sustentação direta às unidades finalísticas, como a DIRAC e a DIREH, que estariam dentro das unidades descentralizadas numa configuração típica. Outra diferença é a existência, também na Equipe de Apoio, de unidades típicas de uma Equipe de Apoio de Organização Profissional, como Biblioteca e Centro de Criação Animal (CICT e CECAL). E finalmente, uma diferença marcante em relação à organização diversificada típica, é o fato de muitas de suas unidades finalísticas apresentarem uma configuração de organização profissional e não de organização máquina (com exceção de suas unidades de produção), em função de possuírem um forte componente de ensino e pesquisa, além de prestação de serviços laboratoriais e assistência médica. Assim, a Linha Intermediária não é de forma isolada a parte mais importante da organização, pois o Núcleo Operacional de muitas das Unidades é formada por profissionais que detêm pessoalmente muito da responsabilidade pelas ações da organização.

Assim, se tomada como um todo, a Fiocruz possui uma estrutura organizacional híbrida, com um arcabouço geral de organização diversificada, mas envolta por características de

organização profissional. Isso também fica claro ao se analisar a forma de governo da instituição.

O Conselho Deliberativo da Fiocruz, reunindo o Ápice Estratégico e a Linha Intermediária, tem como atribuições detalhar e operacionalizar as macropolíticas definidas no Congresso Interno, também discutindo e aprovando os programas e respectivos orçamentos anuais e plurianuais da Instituição (BUSS; GADELHA, 2002). Assim, realiza a função de integrar a estratégia geral corporativa no nível das Divisões e é uma instância coletiva importante no processo de tomada de decisão, sendo uma expressão do caráter diversificado da organização.

Órgão máximo de representação da comunidade institucional, o Congresso Interno acontece no início de cada mandato presidencial da Fiocruz, e tem por objetivo atualizar as diretrizes do projeto institucional e pactuar os termos de compromisso entre gestores e o conjunto da comunidade (BUSS; GADELHA, 2002). Na organização profissional, o forte poder dos especialistas do Núcleo Operacional leva a um tipo de descentralização em que os profissionais têm forte participação no processo decisório, e onde há o estabelecimento de instâncias coletivas de decisão, formadas pelos operadores e a administração (MINTZBERG, 2006). O Congresso Interno da Fiocruz cumpre essa função, sendo então uma expressão do caráter profissional da organização.

Por outro lado, na Organização Diversificada e na Organização Profissional, nem as unidades são totalmente autônomas, nem o núcleo operacional detém todo o poder de decisão, respectivamente (MINTZBERG, 2006). Assim, também na Fiocruz o Ápice Estratégico (Presidência) possui vários papéis e é uma das instâncias decisórias da organização. Como uma de suas atribuições, está presidir o Congresso Interno e o Conselho Deliberativo, e propor mudanças em aspectos da organização Fiocruz, sejam eles relacionados às suas aptidões, estrutura, ou estratégia.

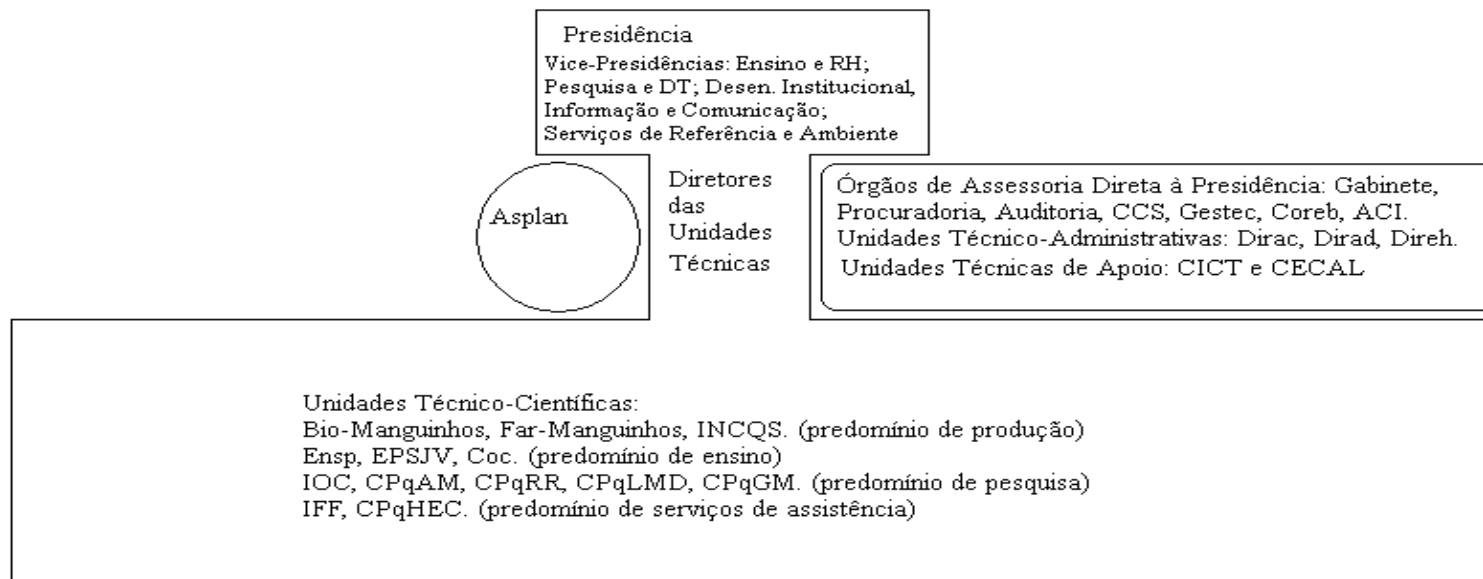


Figura 9 - Configuração organizacional da Fiocruz no ano 2000
Fonte: Adaptado de Mintzberg (2006)

Deficiências na pesquisa

No entanto, nesta mesma época, a área de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico das unidades da Fiocruz apresentava várias deficiências:¹⁹

- a) A pesquisa desenvolvia-se, predominantemente, em um processo de trabalho de base individual e com uma composição científica monodisciplinar. Isso representaria uma deficiência nas aptidões organizacionais de empreendedorismo de pesquisa, dificultando assim a produção de soluções para os problemas técnicos e sociais.
- b) O financiamento da pesquisa ocorria mediante recursos do orçamento regular do Tesouro e programas internos da Fiocruz. Isso representaria uma deficiência nas aptidões organizacionais de captação de recursos externos.
- c) Nas unidades de pesquisa biomédica havia grandes dificuldades quanto ao espaço físico disponível. Isso representaria uma deficiência no estoque de capital físico, trazendo limitações para a construção e expansão de aptidões organizacionais em geral.
- d) A oferta de equipamentos era satisfatória, mas não o uso racional dos mesmos, em função da baixa utilização de equipamentos de alto custo. Isso representaria uma dificuldade na gestão do uso de capital físico, trazendo limitações para a sustentação de aptidões organizacionais na área da pesquisa.
- e) As relações da pesquisa com o desenvolvimento tecnológico eram ainda escassas e não havia orientação política para o estabelecimento de processos visando a desenvolver este vínculo. Isso representaria uma deficiência nas aptidões de ligações (networking) entre os laboratórios de pesquisa e as unidades de desenvolvimento tecnológico e produção, bem como deficiências nas aptidões de liderança administrativa quanto à promoção desse tipo de alvo junto aos pesquisadores e técnicos.
- f) Eram poucos os recursos financeiros destinados especificamente ao Desenvolvimento Tecnológico. Isso representaria uma deficiência no fluxo financeiro, dificultando a sustentação de aptidões organizacionais relacionadas ao conteúdo do programa de pesquisa, especificamente no campo do desenvolvimento tecnológico.

¹⁹ Esse diagnóstico seria realizado pelo Plano Quadrienal Gestão Paulo Buss: uma proposta preliminar (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2000). Sobre este Plano, ver as próximas seções do presente trabalho.

- g) A Fiocruz não possuía uma cultura institucional focada na finalidade do Desenvolvimento Tecnológico. Isso representaria uma característica das normas culturais que regiam os profissionais, levando a uma deficiência nas aptidões organizacionais relacionadas ao conteúdo do programa de pesquisa, especificamente no campo do desenvolvimento tecnológico.

Todos esses pontos também seriam problemas críticos enfrentados pela unidade da Fiocruz em Pernambuco, e se constituiriam nos maiores desafios para o laboratório que viria a ser criado.

Quanto aos resultados da área de pesquisa da instituição, a produção científica estava sendo satisfatória, mas a produção tecnológica não. Assim, com relação ao principal produto final de uma instituição de pesquisa – a informação–, o componente de geração de conhecimento estaria indo bem na instituição, enquanto o componente de geração de tecnologias não. O primeiro é tradicionalmente medido pelas publicações científicas, e o segundo pelas patentes (RUTTAN, 2001).

Entre os anos de 1997 e 2000, a quantidade de publicação indexada geral da Fiocruz totalizou 2.833, com uma média anual de 708,25. Com relação aos depósitos de pedidos de patente da Fiocruz no Brasil para o mesmo período, estes totalizaram 27, com uma média anual de 6,75 (FIOCRUZ, 2001). A razão entre patentes e publicações ficava, então, em menos de 1 patente para cada 100 publicações.

A situação na unidade pernambucana não seria diferente. Naquele mesmo período, não havia sido depositado nenhum pedido de patente pelo CPqAM.²⁰

Antecedentes da mudança

Anteriormente à eleição de Paulo Buss como Presidente da Fiocruz, já existia na instituição “uma certa vontade política de um grupo que tinha alguma liderança [...]; pessoas, atores, que estavam achando que havia um certo grau de desperdício, de pouco foco em relação ao protagonismo da Fiocruz no campo da saúde pública nacional – seja na área de ciência e

²⁰ Registros nos arquivos do Núcleo de Inovação Tecnológica do CPqAM.

tecnologia, seja no campo da prestação de serviço, seja no campo da produção” (informação verbal).²¹ O III Congresso Interno, em 1998, já havia definido a necessidade de um processo de realinhamento estratégico da Fiocruz, no sentido de reforçar o seu papel nacional no apoio à formulação e avaliação da Política de Saúde, às atividades regulatórias do Ministério da Saúde e à realização de atividades científicas e tecnológicas estratégicas (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2000b). Esse movimento continuou no decorrer do ano 2000, com o debate em torno de mudanças na gestão institucional, no bojo da proposta de qualificação da Fiocruz como “agência executiva” do Governo Federal, uma das categorias adotadas na Reforma do Estado brasileira (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2000a).

Aquele debate era norteado pela busca por uma reorientação da atuação da Fiocruz que estreitasse os vínculos das atividades de ciência e tecnologia com os requerimentos da política nacional de saúde. Isso ocorreria mediante o estabelecimento de compromissos mútuos entre a Fiocruz e o Ministério da Saúde em torno de objetivos e metas institucionais, o que implicava numa transformação profunda na gestão da Instituição, associada à mudança no perfil de atividades que eram realizadas. Essa mudança envolveria o fortalecimento do papel da Fiocruz tanto no subsídio à formulação de políticas de saúde e às atividades regulatórias, quanto na execução direta de atividades estratégicas nas áreas de pesquisa, tecnologia, ensino, serviços de referência, produção e informação (GADELHA, 2000).

Assim, o debate envolvia, no que se refere à pesquisa, a preocupação de que esta fosse orientada por considerações de uso. Apesar desse tipo de orientação ser típica da pesquisa aplicada, pode ocorrer também na pesquisa dita básica, quando então fica caracterizado o chamado “quadrante de Pasteur” (STOKES). A reorientação pretendida, então buscava o aumento da geração de informações (conhecimento e tecnologia) que pudessem ser incorporadas em novos produtos e práticas de saúde. De fato, este é o teste decisivo para o desempenho de uma instituição de pesquisa (RUTTAN, 2001).

Quanto às razões objetivas desta preocupação, ou seja, os fatos que fizeram os tomadores de decisão perceberem a necessidade da mudança, podem ter relação com a “questão da ampliação dos mercados, inclusive desta integração gigantesca do planeta” (informação verbal).²² De fato, o contexto que se atravessava era de mudanças significativas na dinâmica

²¹ Entrevista com o diretor do Centro.

²² Entrevista com o diretor do Centro.

de produção de ciência e tecnologia, marcadas por rupturas de paradigmas técnico-científicos, transformações do papel do Estado, novos padrões concorrenciais e globalização dos mercados (BUSS; GADELHA, 2002).

Por um lado, transformações nas áreas de biologia molecular e biotecnologia exigiam um esforço da instituição para manter sua capacidade de dar respostas de forma competitiva nacional e internacionalmente. Por outro, ocorria o questionamento, por parte de setores da sociedade, quanto ao caráter público das instituições de pesquisa. Assim, tornava-se cada vez mais relevante para a Fiocruz consolidar sua legitimidade lastreada na adequação de suas atividades às demandas sociais (BUSS; GADELHA, 2002).

Isto sugere que, enquanto numa empresa privada o motor das mudanças organizacionais é, em última análise, uma seqüência sistemática de perdas financeiras no mercado (NELSON, 2006), numa instituição de pesquisa pública como a Fiocruz, essas mudanças podem se dar pela perda de legitimidade junto à sociedade de forma geral, e junto ao Governo Federal ou Ministério da Saúde em particular. Pois há um risco da instituição de pesquisa perder sua própria viabilidade como organização se não contribuir para a geração de renda na sociedade (RUTTAN, 2001). Outro fator que parece ter atuado nesse contexto da mudança foi o avanço nas “tecnologias de pesquisa” – no caso, a biologia molecular e biotecnologia –, na medida em que a mudança tecnológica pode motivar mudanças nas organizações (NELSON, 2006).

3.1.2 ADOTANDO UMA ESTRATÉGIA

O Plano Quadrienal

Em novembro do ano 2000 um novo Presidente da Fiocruz foi escolhido pelo Ministro da Saúde, após ter sido o mais votado na eleição realizada pela Fiocruz. Paulo Buss e sua equipe elaboram, então, um plano estratégico com diagnósticos e propostas para as várias áreas e setores da Fiocruz, denominado Plano Quadrienal Gestão Paulo Buss: uma proposta

preliminar. De certa forma, esse Plano vem materializar o desejo por reorientação estratégica da Fiocruz mediante uma proposta objetiva (informação verbal).²³

O Plano estratégico, em seguida reformulado e denominado de “Diretrizes para a Formulação do Plano Quadrienal 2001-2005”, é então submetido a todas as instâncias coletivas decisórias da Fiocruz – o Conselho Deliberativo e o IV Congresso Interno –, onde foi debatido, aperfeiçoado e aprovado, sendo inclusive encaminhado para apreciação do Conselho Nacional de Saúde (informação verbal) (Plano Quadrienal 2005-2008 da Fiocruz).

Assim, o Plano tornou-se “quase um ‘mantra’, ou cartilha, quase o manual de procedimentos da gestão Paulo Buss” (informação verbal).²⁴ E será esse Plano estratégico que capacitará o futuro Diretor do CPqAM a enxergar as lacunas na estrutura e aptidões organizacionais do Centro de Pesquisas, levando à criação do LaViTE.

O Plano Quadrienal representava uma tentativa de “modernizar a Fiocruz, [...] de colocar de novo a Fiocruz num trilho que inclusive deu sentido a sua existência, com Oswaldo Cruz lá no início, quando já tentava resolver problemas de Saúde Pública” (informação verbal).²⁵ O Plano buscava, então, reorientar a Fiocruz, colocando-a a serviço da Política Nacional de Saúde e particularmente do SUS, de forma que exercesse maior protagonismo na resposta aos problemas de saúde pública, conforme o quadro epidemiológico do País. Assim, pretendia atualizar o papel da Fiocruz enquanto instituição estratégica de suporte ao Ministério da Saúde na interface com a ciência e tecnologia (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2001b).

Essa reorientação ia ao encontro da Missão básica da Fiocruz e estava coerente com os Fundamentos do Projeto Institucional, definidos anteriormente. Assim, o Plano Quadrienal representava uma apropriação pela Administração Central (Presidência), do conjunto de compromissos incluídos na Missão, nos Fundamentos e Resoluções aprovadas no III Congresso Interno, instância coletiva de maior representatividade da instituição. Esses compromissos, então, passam a constituir um “artigo de fé” da cúpula administrativa. Desta forma, seria mais exato dizer que o Plano Quadrienal, neste momento inicial, baseia-se na estratégia anteriormente proposta e faz um diagnóstico das lacunas existentes na organização,

²³ Entrevista com o diretor do Centro.

²⁴ Entrevista com o diretor do Centro.

²⁵ Entrevista com o diretor do Centro.

elaborando um conjunto de propostas visando ao desenvolvimento das aptidões organizacionais necessárias para que a estratégia fosse levada adiante de maneira eficaz.

A adoção da inovação

No entanto, paralelamente a esses eventos na Fiocruz, havia “um movimento no País, no sentido de se aproximar o campo da pesquisa e da inovação, do campo da produção, do campo fabril” (informação verbal).²⁶ O debate nacional em torno desse contexto teve na Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação, realizada em novembro de 2001, seu momento maior. Com a premissa de que a afirmação do país na economia globalizada requeria o incremento da produção de bens de valor tecnológico agregado, o tema da inovação foi eleito como eixo central para a consolidação de novas formas de produzir, aplicar e valorizar o conhecimento por meio de novos agentes e arranjos. E isso trazia implicações para a organização das instituições públicas de pesquisa, incluindo a Fiocruz (BUSS; GADELHA, 2002).

Assim, a Gestão Paulo Buss introduziu formalmente essa temática na Fiocruz, pois “entendia a questão da inovação como uma *keyword*, ou uma palavra absolutamente estratégica no sentido de orientar a capacidade instalada, as inteligências da Fiocruz, a capacidade de pesquisa, de produção de conhecimento, de formação de recursos humanos e produção de medicamentos – insumos de um modo geral de saúde pública” (informação verbal).²⁷ Neste sentido, o compromisso com a inovação se tornou a sua principal orientação estratégica, direcionando toda a atividade da Instituição para melhor responder aos desafios, necessidades e demandas da sociedade nos campos da saúde e da ciência e tecnologia (BUSS; GADELHA, 2002).

Apesar de não constar no documento original do Plano, esse destaque para a Inovação passou a ficar claro no processo que levou ao IV Congresso Interno realizado em novembro de 2002. Em seus Princípios e Teses Centrais, a palavra “inovação” está presente como um conceito básico para 5 dos 17 tópicos. Em 3 deles a inovação está associada à idéia de atendimento às demandas sociais ou governamentais na área de saúde. Abaixo, segue uma dessas teses:

²⁶ Entrevista com o diretor do Centro.

²⁷ Entrevista com o diretor do Centro.

A inovação em Saúde requer a constituição de um Sistema de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SNCT&I/S) conduzido pelas lógicas complementares dos sistemas de Ciência, Tecnologia e Inovação (CT&I) e de Saúde, articulando as necessidades sociais à capacidade nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico (P&DT) e observando os princípios e prioridades do SUS. Nessa perspectiva, a Fiocruz vem mobilizando suas unidades no cumprimento de sua missão – produção de conhecimentos, insumos, ensino, inovação e referência (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2005, p. 7).

Ao se comparar os itens indicados na última linha da Tese com aqueles da Missão básica da Fiocruz, anteriormente citada, vê-se que os itens “conhecimentos” e “ensino” já constavam da missão oficial. Os itens relacionados à produção de “insumos” e “referência” são comparáveis à “produção de bens e serviços” da Missão oficial. Já o item “inovação” contido na Tese se mostra um componente novo dentro daquilo que a comunidade da Fiocruz entendia como sua Missão. Assim, apesar do conceito de “inovação” não ter sido adicionado ao texto oficial da Missão ou dos Fundamentos institucionais, com o decorrer do processo que culminou nas resoluções do IV Congresso Interno, essa idéia passou a fazer parte da cultura administrativa da organização.

Sendo a cultura organizacional um dos componentes da estratégia da organização (NELSON, 2006), deduz-se que naquele momento uma verdadeira mudança na estratégia da Fiocruz começava a acontecer.

A disseminação da estratégia

Por outro lado, a mudança na estratégia promovida pela Administração Central não foi uma coisa simples de ser traduzida. “O grau de descentralização que existe hoje na Fiocruz, nas suas 17 ou 18 unidades técnicas e científicas, faz com que esse trabalho de busca de um certo consenso seja um trabalho difícil, de engenharia político-institucional difícil” (informação verbal).²⁸ Mesmo assim, a Presidência da Fiocruz “conseguiu inculcar nas unidades a importância de que elas pautassem as suas ações e os seus esforços nas necessidades de saúde pública do País, naquilo que é a razão de existir da Fiocruz” (informação verbal).²⁹

Neste sentido, as unidades integraram aos seus discursos e práticas as propostas do Plano, o que levou a um realinhamento estratégico das mesmas no que se refere à programação

²⁸ Entrevista com o diretor do Centro.

²⁹ Entrevista com o diretor do Centro.

orçamentária anual e ao reforço à inovação (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2005). Assim, de forma geral, depois da Administração Central (Presidência) ter promovido a nova estratégia, esta foi adotada pela Linha Intermediária (Diretores das Unidades) da organização. Isso também ocorreria no Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães; no entanto, algumas peculiaridades caracterizariam a adoção da estratégia naquele Centro.

Todavia, “mais do que outras coisas, o grande desafio do Plano Quadrienal foi tentar mudar a cultura, a cabeça das pessoas em relação à sua prática, à sua ação. Foi tentar mudar, principalmente na cabeça dos pesquisadores, a idéia de que a sua ação precisava ter um foco mais claro no que diz respeito aos impactos no quadro sanitário” (informação verbal).³⁰ De fato, o Plano preliminar já afirmava que o que deveria presidir os esforços da coletividade da Fiocruz era a mudança de cultura interna e nas relações com o Ministério da Saúde, no sentido de maior pertinência, eficiência e eficácia das atividades. Assim, a mudança de mentalidade seria fundamental para consolidar a pertinência da atividade científica *vis-à-vis* ao projeto nacional voltado para o desenvolvimento econômico e social (BUSS; GADELHA, 2002).

Cabe lembrar que, na medida em que os especialistas de uma organização profissional trabalham de forma tão independente, uma mudança real só acontece nesse tipo de organização mediante a mudança dos próprios profissionais. No entanto, as habilidades, conhecimento, e normas sociais dos profissionais são aprendidas principalmente em seu treinamento formal que ocorre antes de sua contratação, fazendo com que qualquer mudança nesses aspectos só possa ocorrer mediante um lento processo (MINTZBERG, 2006).

No caso da Fiocruz, como dito anteriormente, muitas de suas unidades se aproximam da configuração de organização profissional. Com isso, seria principalmente entre os seus pesquisadores que precisaria ocorrer a mudança, inclusive nas normas sociais vigentes neste grupo, a fim de que a nova estratégia pudesse gerar os efeitos esperados no desempenho da instituição.

Não seria diferente no caso do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães.

³⁰ Entrevista com o diretor do Centro.

3.1.3 O AMBIENTE DO CPQAM

Foi exatamente no último ano do primeiro mandato da Gestão Paulo Buss, que estavam iniciando as atividades do Laboratório de Virologia e Terapia Experimental, o LaViTE, no Centro de Pesquisas Aggeu Magalhaes. No entanto, o processo que levou à sua criação havia iniciado dois anos e meio antes, por meio de um encontro fortuito entre duas pessoas com formações profissionais distintas, mas unidas pelo vínculo com a saúde pública e a cidade do Recife.

Inicialmente, porém, cabe descrever as características da organização à época e o ambiente existente, que se constituíram no “pano de fundo” ou “terreno” sobre o qual pôde ser realizada a mudança.

A organização

A finalidade do CPqAM era realizar pesquisas científicas nas áreas de medicina tropical, biologia pura e aplicada e saúde pública; desenvolver o ensino e a formação de recursos humanos, nas diversas áreas de sua atuação técnico-científica, e contribuir para a melhoria da situação socio sanitária regional, cooperando e assessorando tecnicamente o Sistema Único de Saúde (SUS) (CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES, 2003).

A estratégia representada por esta Missão apontava para o tipo de estrutura necessária ao CPqAM. Segundo dados no Relatório de Atividades do Centro (CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES, 2003), no ano de 2001, o CPqAM era formado por:

- a) Uma Direção, composta pelo Diretor, Vice-Diretor de Pesquisa, Vice-Diretor de Ensino e Vice-Diretor Administrativo.
- b) Setores e serviços de planejamento, de recursos humanos, econômico-financeiro, de administração de materiais, de apoio técnico e científico e de informática.
- c) Biotério, Coordenação de pós-graduação, Secretaria Acadêmica e Biblioteca.
- d) Departamento de Saúde Coletiva.
- e) Departamento de Imunologia.

- f) Departamento de Microbiologia.
- g) Departamento de Entomologia.
- h) Departamento de Patologia e Biologia Celular.
- i) Departamento de Parasitologia.

Tendo em vista sua atuação na área de pesquisa, serviços laboratoriais de referência e ensino, o CPqAM se enquadra na classificação de Organização Profissional, pois o tipo de atividade desenvolvida é tão especializada que necessita de um núcleo operacional altamente profissionalizado (MINTZBERG, 2006).

Dentro dessa configuração organizacional, a Direção é identificada como seu Ápice Estratégico; e os setores e serviços acima citados, somados à biblioteca, biotério, coordenação de pós-graduação e secretaria acadêmica, seriam a Equipe de Apoio do Centro. Teoricamente o setor de planejamento da Unidade seria sua Tecnoestrutura, porém, na medida em que sua função está mais relacionada a apoiar o planejamento orçamentário e a contabilização dos resultados da instituição – sem contudo realizar qualquer tipo de controle destes resultados –, sua função se aproxima mais à da Equipe de Apoio. Os chefes de departamento estariam na Linha Intermediária, e os pesquisadores e demais profissionais responsáveis pelas atividades finalísticas do Centro – componentes daqueles seis departamentos – corresponderiam ao Núcleo Operacional da instituição.

Vê-se, assim, que a classificação de organização profissional se encaixa bem ao Centro, pois havia um grande núcleo operacional – sendo este a parte principal da organização –, e uma também grande equipe de apoio, para dar suporte ao trabalho dos profissionais. A Direção era pequena, e normalmente só o vice-diretor de Administração e o Diretor (este nem sempre) seriam gerentes em tempo integral; e a linha intermediária era formada por poucos gerentes, nenhum dos quais em tempo integral, pois como profissionais realizariam atividades de pesquisa, ensino e laboratoriais de referência. Havia pouca necessidade de tecnoestrutura porque a principal padronização ocorria pela formação dos profissionais.

À semelhança da Fiocruz como um todo, a forma de governo do CPqAM envolvia uma instância coletiva – o Conselho Deliberativo (CD), formado principalmente pela Direção e pelos chefes dos Departamentos – que juntamente à Direção eram as instâncias decisórias do

Centro. No entanto, como Organização Profissional, o tipo de descentralização é caracterizado pela localização de grande parte do poder decisório no Núcleo Operacional – formado pelos pesquisadores –, inclusive no que se refere à determinação da missão básica da organização (MINTZBERG, 2006).

A área de pesquisa no CPqAM

De forma geral, “o Aggeu Magalhães tinha um forte acúmulo na área das pesquisas básicas e relacionadas às endemias locais: leishmaniose, enfaticamente filariose, esquistossomose, e assim por diante. Tinha mais recentemente absorvido um grupo de saúde coletiva que também desenvolvia pesquisa, mas tinha um componente de ensino forte” (informação verbal).³¹

Em 1997, por exemplo, havia 85 trabalhos (pesquisas) em andamento no Centro, envolvendo as seguintes áreas: Doença de Chagas (10); Esquistossomose (15); Leishmaniose (10); Malária (4); Peste (5); Filariose (3); Insetos Vetores (20); Doenças crônico-degenerativas (1); Saúde, trabalho e meio ambiente (4); Outras doenças bacterianas (8) e virais (1); e Diversos (4) (CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES, 1997). Assim, se eliminarmos as áreas com apenas uma pesquisa, e as áreas não específicas (as “outras” ou os “diversos”), teríamos possivelmente o conteúdo do programa de pesquisa que concentrava as maiores aptidões da organização: Chagas, Esquistossomose, Leishmaniose, Malária, Peste, Filariose, Insetos vetores; e Saúde, trabalho e meio ambiente.

Outro dado útil para a identificação das aptidões essenciais relacionadas ao conteúdo do programa de pesquisa, são as áreas temáticas das publicações. Em 2002 ocorreram 31 publicações indexadas nas seguintes áreas: Esquistossomose (10); Peste (3); Filariose (2); Insetos vetores (3); Chagas (1); Leishmaniose (1); Políticas e Gestão em Saúde (3); Saúde, trabalho e meio ambiente (1); Violência e saúde (2); Outros (5). Vê-se, em comparação com os projetos de pesquisa em andamento em 1997, a ausência de publicações sobre Malária, e o surgimento de publicações sobre outros temas da Saúde Coletiva. Os demais temas das pesquisas em 1997 permaneceram nas publicações de 2002 (CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES, 2003).

³¹ Entrevista com o diretor do Centro.

No entanto, “o Aggeu Magalhães tinha uma história de pesquisa básica muito pouco aplicada, salvo raras exceções” (informação verbal).³²

Ainda em 1997, as linhas de pesquisa, se somadas por cada departamento, formavam um total de 51, entre as quais apenas cinco possuíam algum objetivo relacionado ao desenvolvimento tecnológico (CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES, 1997).³³ Portanto, menos de 1/10 do total de linhas. Em 2002, com a unificação das linhas de pesquisa, havia duas, dentre o total de 16, que continham algum objetivo de desenvolvimento tecnológico; portanto, um percentual um pouco maior que cinco anos antes (CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES, 2003). Eram elas:

- Identificação e caracterização de genes/antígenos parasitários e bacterianos relevantes, visando ao estudo fisiopatológico, ao diagnóstico e à imunoterapia.
- Desenvolvimento e validação de novos métodos de diagnósticos (moleculares e imunológicos) para o diagnóstico bacteriano e parasitário.

Assim, o conteúdo do programa de pesquisa da organização era caracterizado por aptidões que estavam muito mais voltadas à produção final de informações na forma de conhecimento do que na forma de tecnologia.

A demanda social

“E com certeza, naquela época, um dos problemas gritantes de saúde pública que cobrava de todo mundo – das pessoas que trabalham seja na prestação de serviço, seja na produção de conhecimentos e de tecnologias – uma postura mais pró-ativa, era especificamente em relação à dengue. O problema estava assumindo uma abrangência imensa, e aqui em Pernambuco – particularmente na Região Metropolitana – estava devastando o território com um crescimento absurdo no número de casos” (informação verbal).³⁴

³² Entrevista com o diretor do Centro.

³³ Para a identificação das linhas de pesquisa com objetivo de desenvolvimento tecnológico, foi verificada a presença no seu título de termos relacionados ao desenvolvimento de novos métodos ou similares.

³⁴ Entrevista com o diretor do Centro.

Em 2002, no Rio de Janeiro, após a introdução do sorotipo 3, quase 290 mil pessoas contraíram a doença no Estado e 91 morreram, sendo 65 mortes e 138 mil casos somente na capital. Foi o ano com mais casos de dengue na história do país, concentrados no Rio de Janeiro (DENGUE, 2010). Mas no Recife o vírus da Dengue também tinha contaminado, de 31 de dezembro de 2001 até o dia 03 de julho de 2002, 34.486 pessoas em sua forma clássica, e 115 no modo hemorrágico da doença, com dez óbitos registrados (CPQAM ..., 2002).

Foram notificados em Pernambuco, apenas no primeiro semestre de 2002, 111.825 casos, correspondendo a um aumento de 877% em relação ao primeiro semestre de 2001. A epidemia de DENV-3 no Estado ocorreu de forma explosiva, e a taxa de incidência de casos aumentou de 134/100.000 habitantes em 1995 para 1.438/100.000 habitantes em 2002. Todos os 185 municípios notificaram casos, com as incidências mais elevadas em municípios como os da Região Metropolitana (por exemplo, no Recife a incidência estava em 2.765/100.000 hab.) (CORDEIRO, 2008).

Assim, a epidemia assumia “proporções assustadoras em Pernambuco” (DENGUE ..., 2002).

3.1.4 CONSTRUINDO APTIDÕES

Adoção da estratégia pela Direção do CPqAM

O futuro diretor do Centro já era servidor público da Fiocruz há 14 anos, tendo sido coordenador do Núcleo de Estudos de Saúde Coletiva do CPqAM (hoje Departamento) de 1989 a 1993, e Vice-Diretor Administrativo do CPqAM de 1993 a 1997, o que lhe deu a oportunidade de conhecer muito o Centro de Pesquisas. No entanto, no ano de 2001, o mesmo foi Chefe de Gabinete da Presidência da Fiocruz, quando participou, juntamente com todo o grupo que acompanhava o novo Presidente, da construção do Plano Quadrienal da Gestão de Paulo Buss (informação verbal).³⁵

³⁵ Entrevista com o diretor do Centro.

Ainda no ano de 2001, ocorreram as eleições para Diretor nas Unidades da Fiocruz, e o futuro diretor do Centro foi um dos candidatos no CPqAM. Apesar de terminar em segundo lugar (por uma diferença de votos muito pequena), foi escolhido pelo Presidente da Fiocruz para assumir a Direção do Centro, pois segundo as regras de escolha dos dirigentes da Fiocruz, qualquer um dos três mais votados pode ser designado para o cargo.

Assim, o novo diretor do Centro assume ao final do ano de 2001 “com uma confiança e com o compromisso de dar prosseguimento e desenvolver esse Plano (o Plano Quadrienal) no que diz respeito ao Nordeste e às vocações do Aggeu Magalhães” (informação verbal).³⁶ Portanto, ao assumir, o novo Diretor “tinha uma preocupação, [...] que era a preocupação de Paulo Buss, de dar um protagonismo maior à Fiocruz no que diz respeito à resposta aos problemas de saúde pública do País” (informação verbal).³⁷

Assim, a escolha do novo Diretor pelo Presidente da Fiocruz representou um tipo de alocação de recursos humanos, visando favorecer o desenvolvimento de aptidões essenciais na organização. Essas aptidões seriam necessárias para levar adiante de maneira eficaz a estratégia da Fiocruz naquela unidade técnico-científica.

A estratégia proposta pela Administração Central da Fiocruz estava mais do que clara para o novo Diretor, pois ele teve a oportunidade de fazer parte daquela Administração e participar diretamente da elaboração do Plano Quadrienal. Seu compromisso com aquela estratégia fica nítido nos Editoriais do Informe CPqAM da época, assinados pela Direção:

São decorridos um pouco mais de seis meses do início do nosso trabalho à frente do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, [...] independente da natureza das realizações, todas visam à construção de um projeto institucional que definimos através do Plano Quadrienal da Fiocruz e que vem sendo debatido nas instâncias de gestão participativa do CPqAM (CPQAM: ..., 2002, p. 2).

A formulação de suas prioridades [do CPqAM], nos últimos doze meses, guiou-se pelas agendas governamentais do setor e procurou obedecer as diretrizes do Plano Quadrienal da atual gestão da Fiocruz (EDITORIAL, 2002, p. 2).

³⁶ Entrevista com o diretor do Centro.

³⁷ Entrevista com o diretor do Centro.

Assim, a nova estratégia da Fiocruz, o “manual de procedimentos” da Administração Central, passava a ser um “artigo de fé” também para o Ápice Estratégico da Unidade pernambucana – a sua Direção, que fazia parte da Linha Intermediária da Organização Diversificada que é a Fiocruz. A nova Direção entendia, portanto, que a Unidade deveria “ser orientada no sentido de resolver os problemas da população e, obviamente, ditada pela lógica e pelo plano do governo democraticamente eleito” (informação verbal).³⁸

Desta maneira, os objetivos do Aggeu deviam ser orientados na direção das prioridades das áreas de saúde e ciência e tecnologia (CPqAM ..., 2002), levando em conta as demandas socio sanitárias, as políticas de Estado e as transformações das fronteiras em ciência e tecnologia. A Direção do CPqAM passaria a ressaltar a importância de o conhecimento produzido e as tecnologias desenvolvidas pelos profissionais do CPqAM, serem orientadas “para uma aplicação que gere benefícios sociais” (CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES, 2003).³⁹ Neste sentido, a Direção iria estabelecer como meta estratégica para o ano de 2003, “desenvolver tecnologia e produção que respondam aos problemas de saúde pública da região”.⁴⁰

Seria a partir dessa visão que um novo e ousado projeto de desenvolvimento de vacinas viria a ser implantado ainda no primeiro ano de mandato daquela Gestão.

A lacuna percebida

Antes mesmo de assumir a Direção do Aggeu, o futuro diretor já “achava que faltava alguma coisa (no Aggeu) no sentido daquilo que o Paulo Buss e que aquela Gestão propugnava: um forte componente de P&D com uma perspectiva de inovação olhando especificamente para o quadro epidemiológico [...] regional” (informação verbal).⁴¹ Mais especificamente, achava que havia no CPqAM “um componente ainda pouco desenvolvido no campo do desenvolvimento tecnológico” (informação verbal).⁴²

³⁸ Entrevista com o diretor do Centro.

³⁹ Mensagem da Direção, no Relatório de Atividades 2002 do CPqAM. Esta idéia continuou a ser afirmada nos demais Relatórios de Atividades na gestão daquele diretor do Centro.

⁴⁰ Registros no arquivo do Núcleo de Planejamento do CPqAM.

⁴¹ Entrevista com o diretor do Centro.

⁴² Entrevista com o diretor do Centro.

A estratégia formulada de forma coerente pela Administração Central e adotada pelo ápice estratégico da unidade pernambucana capacitava o novo Diretor a enxergar essa lacuna na organização.

Diante disso, o novo Diretor do CPqAM desejava trazer para o Centro “uma nova visão, uma nova forma de pensar a pesquisa em Saúde, [...] uma visão mais ‘linkada’ com [...] pesquisa, desenvolvimento e inovação” (informação verbal).⁴³ Para isso, o diretor do Centro “queria montar uma infra-estrutura que fosse voltada a alguma coisa nova, [...] diferente do que já estava sendo feito, [...] diferente do que já existia. [...] Não era trazer mais uma pessoa pra estudar a esquistossomose, ou mais uma pessoa pra estudar o que já estava sendo feito. Tinha que ser alguma coisa diferente do que já havia” (informação verbal).⁴⁴

A percepção da demanda social

A nova Direção do Aggeu sabia que a Dengue havia se tornado uma das doenças de maior importância social em todas as regiões tropicais e subtropicais do planeta, acometendo milhões de pessoas todos os anos, inclusive no Brasil, onde foram registrados mais de 400 mil casos em 2001; e que no mundo, cerca de dois bilhões de pessoas viviam em áreas de risco da doença (EDITORIAL, 2003).

A situação da epidemia em Pernambuco cobrava uma resposta por parte de uma organização como o CPqAM. E uma cobrança social desse tipo, se não atendida, pode levar, em última análise, a uma perda de legitimidade do instituto público de pesquisa. Esta perda (ou o risco iminente dela) pode ser então um fator motivador da mudança organizacional neste tipo de instituição, da mesma forma que perdas financeiras sistemáticas no mercado o são para uma empresa capitalista típica (NELSON, 2006). A viabilidade da existência do próprio instituto público de pesquisa depende de sua capacidade de produzir informação que leve ao aumento do bem-estar social, seja na forma de novos fluxos de renda (RUTTAN, 2001) ou outro parâmetro de qualidade de vida, como a Saúde.

⁴³ Entrevista com o diretor do Centro.

⁴⁴ Entrevista com o pesquisador médico.

Portanto, o diretor do Centro não tinha dúvidas quanto à prioridade sócio-sanitária na qual deveria estar pautado aquele novo trabalho: achava que fosse dengue (informação verbal).⁴⁵ E sua idéia era, “através do que há de mais avançado tecnologicamente no mundo, buscar uma alternativa para essa questão de saúde pública tão crítica em nossa região” (CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES, 2002a, p. 6), bem como “colocar o Aggeu no mapa, pelo menos, da pesquisa da dengue no mundo” (informação verbal).⁴⁶

A atenção do Diretor às demandas sociais existentes revela a presença de genuínas aptidões essenciais de empreendedorismo de pesquisa (liderança administrativa) na organização. Em relação aos produtos finais almejados com a mudança, incluíam a produção de informação na forma de novas tecnologias e novo conhecimento, a partir de um novo conteúdo do programa de pesquisa – no caso, dengue.

Assim, os fatores motivadores da mudança organizacional envolveram tanto uma estratégia coerente pré-definida, como uma cobrança social que poderia representar um risco de perda de legitimidade da instituição. Mesmo que os avanços nas “tecnologias de pesquisa” da era pós-genômica não tenham sido um fator causal da mudança, a Direção entendia que as aptidões essenciais relacionadas às avançadas tecnologias ou metodologias de pesquisa seriam necessárias para alcançar aquele produto final.

A decisão da Direção do CPqAM de criar um novo trabalho na área de dengue é o que vai proporcionar a estruturação de toda uma nova linha de pesquisa em virologia no CPqAM, a partir da qual será realizada a pesquisa da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.

Desafios da mudança

Assim, “havia interesse de se trabalhar com Dengue, mas não havia nenhum virologista, ou ninguém com essa ‘*expertise*’ no Aggeu” (informação verbal).⁴⁷ Nas linhas de pesquisa existentes no CPqAM havia uma predominância das doenças parasitárias e bacterianas e dos estudos de vetores, enquanto a virologia ou as viroses não eram enfocadas. Este foco nos problemas bacterianos e parasitários estava especialmente claro nas duas únicas linhas de

⁴⁵ Entrevista com o pesquisador médico.

⁴⁶ Entrevista com o diretor do Centro.

⁴⁷ Entrevista com o pesquisador médico.

pesquisa com objetivos de desenvolvimento tecnológico, antes citadas. Dentre as pesquisas em andamento em 1997, antes mencionadas, havia somente uma sobre viroses, no caso HIV, do total de 85 em andamento (CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES, 1997).

A mudança pretendida envolvia, assim, a construção de novas aptidões e não apenas um aperfeiçoamento das existentes, o que necessitaria re-investimento em capacidade institucional mediante aumento do seu capital intelectual. No entanto, no que se refere a “*experts*” em virologia, “talvez na UFPE também não houvesse. Existia uma ou outra pessoa que tem algum treino na área, mas muito fora do contexto moderno” (informação verbal).⁴⁸

Outro problema era que não havia nem um laboratório montado adequado, nem equipamentos para que se pudesse desenvolver o novo trabalho na área de Dengue. Por exemplo, “naquela época, havia vários seqüenciadores (de DNA) diferentes no Aggeu, UFPE, UFRPE – todo mundo tinha um seqüenciador. [...] Você perguntava: e funciona? Você pode fazer uma seqüência, pode seqüenciar alguma coisa? Não, sempre faltava alguma coisa. Cada um faltava um pedaço, estava quebrado isso, faltava aquilo; ou seja, tudo inútil” (informação verbal).⁴⁹ Isto significava que seria necessário também o re-investimento em capacidade institucional mediante aumento do seu capital físico.

A concepção do projeto

Nos dias 2 a 5 de Dezembro de 2001 ocorreu o VIII Simpósio Internacional de Esquistossomose na cidade do Recife – evento promovido pela Fiocruz e organizado pelo Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães. Uma pesquisadora do CPqAM havia sido co-autora de um trabalho na área de imunidade protetora na Esquistossomose utilizando antígenos com vacinas de DNA, e entre os outros autores deste trabalho estava um pesquisador médico brasileiro da Universidade Johns Hopkins (EUA), presente no evento como um dos conferencistas (informação verbal).⁵⁰

O pesquisador médico foi apresentado ao recém escolhido Diretor do CPqAM, e nesta situação meio circunstancial, fortuita, de um espaço social, começaram uma conversa que

⁴⁸ Entrevista com o pesquisador médico.

⁴⁹ Entrevista com o pesquisador médico.

⁵⁰ Entrevista com o pesquisador médico.

levaria, um ano e meio depois, à criação do LaViTE (informação verbal).⁵¹ Vê-se claramente a importância das aptidões relacionadas ao Networking ou Ligações na iniciação daquele processo.

O pesquisador médico atuava no Departamento de Farmacologia e Ciências Moleculares da Johns Hopkins University School of Medicine, situada em Baltimore, EUA; e na época estava trabalhando na construção de vacinas de DNA para HIV, dengue e outras viroses, tanto nos EUA como no laboratório da mesma instituição em Cingapura. O pesquisador médico havia se formado em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco e feito Doutorado em farmacologia e ciências moleculares na Universidade Johns Hopkins; mas tinha uma grande preocupação em atuar no Brasil e particularmente no Recife, que era sua cidade natal (informação verbal)⁵² (Plataforma Lattes).

A partir daquele encontro, o diretor do Centro e o pesquisador médico não perderam mais o contato. E nas conversas que se seguiram o Diretor compartilhou sua idéia de implantar um novo trabalho na área de Dengue e o seu interesse de trazer o pesquisador para o Aggeu. Nessa época, o pesquisador médico tinha oferta para trabalhar em uma empresa de biotecnologia em São Paulo, e também uma oferta da USP, do Hospital do Coração, mas preferiu vir para o Recife, para estar interagindo com a cidade natal e contribuindo com o desenvolvimento da região (informação verbal).⁵³ Um fator de ordem pessoal, então, foi decisivo nesse processo.

Começaram, então, a trabalhar a possibilidade de desenvolver uma pesquisa no Recife, “principalmente [...] a coorte que [...] era necessário ter, tendo em vista o perfil epidemiológico e a diversidade da nossa população” (informação verbal).⁵⁴ O pesquisador médico pensou em uma articulação onde pudessem “envolver o Recife, no caso a Fiocruz do Recife, a Johns Hopkins, e a Johns Hopkins Cingapura, que era um laboratório [...] que tinha um forte componente de base matemática [...]. E ele achava que isso criaria uma sinergia interessante” (informação verbal).⁵⁵ Estava clara para o pesquisador a importância das

⁵¹ Entrevista com o diretor do Centro.

⁵² Entrevista com o diretor do Centro.

⁵³ Entrevistas com o diretor do Centro e o pesquisador médico.

⁵⁴ Entrevista com o diretor do Centro.

⁵⁵ Entrevista com o diretor do Centro.

aptidões de Ligações (ou “inovação colaborativa em rede”) para que a instituição de pesquisa alcançasse um bom resultado.

E foi muito rápida a transformação daqueles pensamentos em ações. Em junho de 2002, apenas seis meses depois do primeiro contato no Congresso de Esquistossomose, já estava desenhada a parceria entre a Universidade americana e a Fiocruz-PE para o desenvolvimento do novo projeto, o qual teria duas áreas: a formação de um grupo multidisciplinar de pesquisadores para o estudo clínico, epidemiológico, imunológico e molecular do paciente, vírus e vetor da dengue no Recife; e a implementação de uma plataforma para desenvolvimento de vacina de DNA para dengue (CPQAM ..., 2002).

O projeto, então, objetivava tanto a produção de informação na forma de conhecimento como na forma de tecnologia; e envolvia a construção de aptidões essenciais (NELSON, 2006) relacionadas ao conteúdo do programa de pesquisa (RUTTAN, 2001), tanto no tema de dengue, como no campo de vacinas. Seria com o desdobramento das pesquisas neste campo que ocorreria a invenção da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela, mais de 3 anos depois.

No dia 1º de julho, o pesquisador médico já visitava o CPqAM para conhecer a comunidade científica e escolher os parceiros que fossem ligados ao tema para participarem do projeto (CPQAM ..., 2002), pois, tratando-se da criação de um novo programa de pesquisa, necessitaria de uma ação coletiva envolvendo cooperação entre os profissionais (MINTZBERG, 2006).

Naquele momento, o pesquisador de Johns Hopkins foi contratado pela Direção como consultor do projeto, o que era justificado pelo Diretor do Aggeu: “a busca pelas condições de desenvolvimento de uma vacina genética para a dengue no Recife, pelo seu impacto socio sanitário, justifica o investimento que estamos realizando” (CPQAM ..., 2002, p. 6). A decisão de contratação do novo profissional de pesquisa ocorreria, então, no ápice estratégico da organização, não seguindo o padrão de descentralização usual da organização profissional.

A Direção estava promovendo um re-investimento em sua capacidade institucional, mediante um aumento inicial do seu estoque de capital intelectual com a contratação do consultor. A expectativa era que esse acréscimo inicial no capital intelectual pudesse ser transformado em processos intermediários, ou aptidões essenciais – as “condições de desenvolvimento” – que por sua vez gerassem um produto final incorporado numa nova vacina para uso clínico. Esse tipo de resultado constitui-se em um teste definitivo do desempenho de uma instituição de pesquisa em saúde (RUTTAN, 2001).

O diretor ressaltava que a implantação desse projeto obedecia a uma política clara de orientação dos objetivos do Aggeu na direção das prioridades da área de saúde e ciência e tecnologia. Mas ele estava consciente de que a contratação do pesquisador médico era apenas “o primeiro passo de uma longa caminhada no sentido de construção de uma inteligência local” naquele campo (CPQAM ..., 2002, p. 6). Havia, então, a percepção de que seria necessário construir novas aptidões essenciais – a “inteligência local” –, e sendo esta uma organização profissional, isso ocorreria mediante um lento processo de mudança dos profissionais (MINTZBERG, 2006).

Movimentos iniciais e a criação do NPT

No ano de 2002 foi criado um grupo de pesquisas em Virologia, que incluía não só os estudos de dengue existentes no Centro, mas também de outras doenças virais como a Aids e as hepatites (CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES, 2003). Numa organização profissional, a implantação de um novo conteúdo no programa de pesquisa requer uma ação coletiva envolvendo cooperação entre os profissionais (RUTTAN, 2001; MINTZBERG, 2006). No entanto, ainda não havia no CPqAM uma estrutura organizacional adequada para conduzir e apoiar a construção das novas aptidões essenciais relacionadas ao tema das viroses e ao campo de vacinas.

Tendo em vista a falta de instalações e equipamentos adequados no CPqAM para o novo trabalho nas áreas de virologia e vacinas, as discussões levaram à conclusão de que precisavam montar esse espaço primeiro. Assim, a primeira atividade realizada pelo Consultor foi “basicamente, desenhar o que era necessário em termos de infra-estrutura, de

equipamento, de espaço físico, toda logística do laboratório, como dos serviços de apoio” (informação verbal).⁵⁶

Todavia, alguns equipamentos necessários ao estudo eram de alto custo e precisavam ser usados por muitos departamentos, para justificar sua aquisição, e por isso era preciso “ter um modelo de como isso funcionar, e que todos os pesquisadores tivessem acesso. E Fred Abath foi quem depois realmente concebeu o modelo de gestão que funcionasse” (informação verbal),⁵⁷ levando à criação do que se chama hoje de Núcleo de Plataformas Tecnológicas (NPT). Assim, o surgimento de novas tecnologias, representadas por modernos e caros equipamentos de laboratório, motivou a mudança na estrutura da organização, mediante a criação de um novo item no organograma que significou um aumento do seu núcleo operacional.

O NPT tem sua origem no ano de 2002, quando o CPqAM no Recife e o CPqGM em Salvador apresentaram à Fiocruz o projeto para formação da Rede em Epidemiologia Molecular, Bioinformática e Identificação, cujo objetivo era capacitar os dois centros em infra-estrutura laboratorial adequada e equipamentos, para a realização em larga escala de técnicas avançadas em biologia e imunologia moleculares e bioinformática (INFRA-ESTRUTURA ..., 2002). Assim, a aquisição dos equipamentos objetivava o fortalecimento ou ampliação de aptidões relacionadas às tecnologias de pesquisa do Centro.

O projeto obteve sucesso junto ao Fundo de Infra-estrutura (CT-Infra) do Ministério da Ciência e Tecnologia e houve também o apoio do PDTIS ao projeto do pesquisador Fred Abath, para a aquisição de outros equipamentos sofisticados de alto custo (NÚCLEO ..., 2006). Assim, as aptidões relacionadas a Networking e à Captação de Recursos possibilitaram o re-investimento na capacidade institucional mediante o aumento do estoque de capital físico do Aggeu.

Como resultado, em setembro de 2005 foi inaugurado o Núcleo Integrado de Tecnologias, posteriormente chamado de Núcleo de Plataformas Tecnológicas (NPT) do CPqAM, que é um espaço multiusuário, coordenado por uma comissão de pesquisadores que gerenciam a utilização do laboratório, onde o uso dos aparelhos é normatizado com Procedimentos

⁵⁶ Entrevista com o pesquisador médico.

⁵⁷ Entrevista com o pesquisador médico.

Operacionais Padrão (POPs) (NÚCLEO ..., 2006). O “modelo de gestão” idealizado pelo pesquisador Fred Abath, juntamente aos demais procedimentos do laboratório, seriam parte da “hierarquia de rotinas” necessária ao seu bom funcionamento.

Entre os equipamentos do NPT estão: Seqüenciador de DNA de 16 capilares, Ultracentrífuga, Microscópio confocal, Citômetro de Fluxo e Real time PCR (NÚCLEO ..., 2006). O seqüenciador seria essencial para as pesquisas a serem desenvolvidas pelo LaViTE, pois só com ele era possível verificar se as construções de plasmídeo e de biologia molecular realizadas estavam corretas; também sendo importantes a Ultracentrífuga e o PCR em tempo real. Esses equipamentos seriam utilizados na pesquisa da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela, cujo trabalho de bancada coincidentemente começaria pouco tempo após a instalação do NPT.

Assim, o aumento no estoque de capital físico do Centro, juntamente à gestão racional do seu uso – mediante uma hierarquia de rotinas –, possibilitaria o fortalecimento das aptidões essenciais na área das tecnologias de pesquisa. Conseqüentemente, o próprio conteúdo do programa seria fortalecido, levando à geração de produto final na forma de nova tecnologia.

A criação do LaViTE

Ainda sem as instalações específicas, começou-se a fazer essa pesquisa dentro do Aggeu, um pouco solta, ligada somente à Direção (informação verbal).⁵⁸ Em fevereiro de 2003, iniciou-se a coleta em escala piloto de informações e amostras de sangue de pacientes com sintomas de dengue, atendidos nas unidades de saúde que mais receberam pacientes com a doença em 2002 (COMEÇA ..., 2003). Nesse período, outra pesquisa também na área de Dengue seria iniciada no CPqAM, e posteriormente absorvida pelo LaViTE (VIRUS ..., 2003).

Em 31 de março de 2003, em visita ao Recife, o Presidente da Fiocruz Paulo Buss anunciou oficialmente que o CPqAM teria o primeiro laboratório de virologia e terapia experimental de Pernambuco (CPQAM ..., 2003). Apesar da tendência natural na organização profissional, de uma relativa descentralização quanto a esse tipo de decisão, neste caso estaria caracterizado o padrão de decisão da organização diversificada em que o CPqAM está inserido, onde a

⁵⁸ Entrevista com o diretor do Centro.

Administração Central (Presidência da Fiocruz) exerce a tarefa de estabelecer novas unidades (MINTZBERG, 2006).

O escopo do Laboratório fora definido de acordo com a visão da Direção do Centro, de procurar focar muito na questão das doenças, que nesse caso o agente que determinava era um vírus. Esse foco era entendido como uma aplicação da estratégia da Fiocruz de buscar o atendimento às demandas sociais em saúde (informação verbal).⁵⁹ A criação desta subunidade (o LaViTE) no CPqAM representaria uma alteração na sua forma da organização, mais especificamente no seu Núcleo Operacional, e conferiria uma maior capacidade ao Centro para conduzir e apoiar a construção das novas aptidões essenciais almejadas, e de sustentá-las mediante a alocação dos recursos necessários.

Um dos objetivos iniciais do laboratório seria a identificação de marcadores biológicos, sorológicos e/ou celulares correlacionados com as diferentes respostas clínicas à infecção pelo vírus da dengue, e avaliação do valor preditivo desses marcadores como indicativos da toxicidade de vacinas contra dengue (EDITORIAL, 2003). A relação orgânica entre pesquisa básica e inovação tecnológica era bastante clara nesse objetivo, o que apontava para a característica que veio a ser denominada de Quadrante de Pasteur – quando a pesquisa básica é fortemente orientada por considerações de uso (STOKES). Esta característica do trabalho do LaViTE estará intimamente relacionada ao processo que levaria à invenção da vacina de DNA contra a febre amarela.

O laboratório seria instalado no andar térreo do bloco Josué de Castro do CPqAM, numa área que havia sido construída numa obra de ampliação do Centro realizada na gestão anterior, mas que estava oca. “Uma série de demandas havia ali. Tinha muita gente querendo outros departamentos dentro dali, [...] achavam que se devia ampliar o laboratório de A, B ou C” (informação verbal).⁶⁰ No entanto, com o início da nova Gestão do Centro, o diretor tomou uma decisão política de que aquela área não ia ser nada a não ser um laboratório novo, o que terminou por ser aprovado e feito (informação verbal).⁶¹

⁵⁹ Entrevista com o diretor do Centro.

⁶⁰ Entrevista com o diretor do Centro.

⁶¹ Entrevista com o diretor do Centro.

Assim, ao iniciar a nova Gestão do CPqAM, já havia parte do capital físico necessário ao laboratório, mas ao mesmo tempo havia disputas jurisdicionais entre os profissionais em relação a esse espaço. No entanto, prevaleceu a decisão da Administração, contrariamente à tendência natural de descentralização existente na organização profissional.

O *grant* do NIH

No entanto, desde o início da concepção do novo projeto em Dengue, via-se uma possibilidade muito grande de se conseguir o financiamento do NIH, o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, a partir das capacidades instaladas do Aggeu e de sua articulação com o serviço de saúde, numa cooperação que pudesse envolver a Fiocruz do Recife, a Johns Hopkins, e a Johns Hopkins Cingapura (informação verbal).⁶² Assim, acreditava-se que o perfil do Aggeu (incluindo suas aptidões de networking com o serviço de saúde), e a união com as outras instituições, proporcionariam aptidões essenciais de Captação de Recursos àquelas organizações.

Enquanto se planejava o laboratório e se começava a pesquisa, o grupo estava trabalhando em alavancar recursos, e rapidamente se articulou para submeter um projeto organizado por aquelas três instituições em busca de um '*grant*', um suporte financeiro advindo do NIH, e enfim terminaram logrando sucesso nessa empreitada (informação verbal).⁶³ Assim, paralelamente ao início da construção das aptidões relacionadas ao conteúdo do programa – com a formação do grupo de pesquisa em virologia e as pesquisas iniciais em dengue –, formavam-se aptidões relacionadas à captação de recursos na organização. Estas aptidões iriam possibilitar a captação de um outro *grant* do NIH, um ano depois, que custearia a pesquisa que levou à invenção da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.

O edital do NIH era voltado a Pesquisas Colaborativas para o Desenvolvimento de Vacinas e Adjuvantes, e o projeto submetido intitulava-se Vacina de dengue baseada em epítopos, tetravalente e direcionada ao compartimento MHC II, em colaboração com a Universidade Johns Hopkins e a Universidade Nacional de Cingapura. O Investigador Principal e responsável geral pelo *grant* era o pesquisador Thomas August, professor emérito da Universidade Johns Hopkins (JHU), ex-diretor do Departamento de Farmacologia e Ciências

⁶² Entrevista com o diretor do Centro.

⁶³ Entrevistas com o diretor do Centro e o pesquisador médico.

Moleculares da Escola de Medicina de JHU, e na época diretor da Divisão de Ciências Biomédicas de Johns Hopkins Medicine em Cingapura (AUGUST et al., 2004).

Os recursos do *grant*

O CPqAM participaria do Projeto coordenando o subprojeto chamado “core B” de “Caracterização de coorte de pacientes de dengue”, e também atuaria no Subprojeto 2, denominado “Correlatos moleculares de patogenicidade e imunidade de dengue”. O primeiro tinha como coordenador o diretor do Centro, e envolveu o repasse de 1 milhão 535 mil 579 dólares; enquanto o segundo tinha como coordenador o pesquisador médico, e envolveu o repasse de 956 mil 643 dólares. Além disso, houve o custeio do desenvolvimento e manutenção do banco de dados da pesquisa, no valor de 276 mil 281 dólares.⁶⁴ Com isso, estabeleceu-se o fluxo financeiro necessário à construção e sustentação das aptidões essenciais almejadas.

O total significou, então, um montante de financiamento de 2 milhões 768 mil 503 dólares, a ser gasto no decorrer de 5 anos, de 2003 a 2008. Além disso, houve algumas despesas no CPqAM que foram custeadas com os recursos advindos do *grant*, mas fora do orçamento dos dois projetos em que o Aggeu estava envolvido, como também doações de insumos e materiais realizadas pela Universidade de Johns Hopkins, que em alguns anos chegaram ao montante de 150 mil reais/ano.⁶⁵ Ainda em 2003, foi adiantado ao Aggeu o valor de 400 mil dólares para a instalação do laboratório, e em março de 2004 foram concluídas as obras e aquisições necessárias para a instalação do LaViTE, que passava a ocupar uma área de 300 m² no térreo do bloco Josué de Castro.

Assim, na realidade, “a infra-estrutura do LaViTE foi toda bancada pelo *grant*: os equipamentos, as bolsas, o próprio laboratório – piso, ar condicionado, sistemas de água, de filtro –, câmara fria, computadores, tudo foi comprado, montado, com esses recursos advindos do *grant*” (informação verbal).⁶⁶ O *grant* também pagou o mobiliário do laboratório e custeou, inclusive, melhoria em infra-estrutura de rede elétrica e informática para o Aggeu

⁶⁴ Registros nos arquivos do Núcleo de Inovação Tecnológica do CPqAM.

⁶⁵ Informações obtidas junto ao setor de compras importadas do CPqAM.

⁶⁶ Entrevista com o diretor do Centro.

tudo (informação verbal).⁶⁷ Assim, os fluxos financeiros proporcionados pelo grant foram utilizados inicialmente principalmente para re-investimento em capacidade institucional, mediante o aumento do capital físico da organização. Esse capital físico seria, algum tempo depois, utilizado na pesquisa da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.

Também em relação aos novos pesquisadores que seriam contratados, de 2004 até o fim de 2006 todo esse pessoal era pago pelo *grant* do NIH, e não por meio de bolsa de pesquisador visitante, ou outra forma de custeio da Fiocruz ou de órgãos de fomento como o CNPq. No que se refere aos insumos para pesquisa, grande parte também era custeada pelos *grants* nos primeiros anos do projeto, mas, com a finalização destes a partir de 2008, a participação do LaViTE no orçamento da unidade (recursos do Tesouro) foi ficando cada vez mais significativa. Também em relação aos pesquisadores do LaViTE, alguns foram efetivados no quadro do órgão, mediante aprovação no Concurso Público da Fiocruz em 2006, e outros, depois de algum tempo, passaram a ser contratados pela Fiocruz de outras maneiras (informação verbal)⁶⁸ (registros do núcleo de planejamento).

No momento do *grant*, ao final do ano de 2003, o câmbio estava aproximadamente 1 dólar = 3 reais; portanto, o total do *grant* para os dois projetos em que o Aggeu estava envolvido equivalia a mais de 8 milhões de reais, o que significava quase o dobro do orçamento executado pelo CPqAM naquele ano, que foi de 4 milhões 648 mil 444 reais (CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES, 2004). Na realidade, com o sucesso na aplicação para um segundo *grant* do NIH em 2004, o valor total captado junto àquele Instituto chegaria a dois anos de orçamento do Aggeu, na época, pois com a valorização do Real que aconteceria em seguida, parte do poder de compra dos *grants* do NIH seria perdido. De qualquer forma, o recurso dos *grants* continuaria a representar um montante considerável, e levando em consideração que era destinado a uma área específica, “sem dúvida nenhuma foi um elemento diferenciador na história do Aggeu” (informação verbal).⁶⁹

⁶⁷ Entrevista com o pesquisador médico.

⁶⁸ Entrevista com o pesquisador médico.

⁶⁹ Entrevista com o diretor do Centro.

A formação da equipe

Mas o Aggeu precisava também contratar pessoas, pesquisadores para integrar o quadro do novo laboratório. Era necessário aumentar o estoque de capital intelectual da organização para realizar aquele novo trabalho. Para isso, os coordenadores do projeto tiveram uma preocupação grande de identificar competências, habilidades no mercado científico de um modo geral. Lançaram um anúncio para selecionar entre quatro e oito profissionais, preferencialmente com experiência nas áreas de biologia molecular, imunologia e virologia (INICIATIVA ..., 2003).

O mecanismo de coordenação dos operadores em uma organização profissional é a padronização das habilidades e do conhecimento, e essa padronização é em grande medida realizada na formação acadêmica dos mesmos (MINTZBERG, 2006). Portanto, conclui-se que a experiência prévia dos pesquisadores a serem contratados pelo Aggeu tenderia a direcionar as aptidões organizacionais que seriam construídas, principalmente quanto ao conteúdo do programa de pesquisa e às tecnologias (ou metodologias) de pesquisa.

O anúncio da seleção dos novos pesquisadores foi veiculado pelo Jornal da Ciência da SBPC (Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência), uma revista que circulava o mundo inteiro através do bolsista. Para atrair essas pessoas, pagavam “um valor de bolsa diferenciado” (informação verbal).⁷⁰ Como resultado, houve 49 aplicantes, os quais atuavam em países como o Brasil, Estados Unidos, Israel e da América Latina (NOVOS ..., 2004).

Depois de se fazer uma seleção utilizando o critério objetivo do número de publicações científicas e as áreas de estudos desses profissionais (NOVOS ..., 2004), foi escolhido um grupo de quatro pesquisadores “extremamente jovem e capacitado, [...] com densidade científica, [...] mas com experiência em desenvolvimento tecnológico” (informação verbal).⁷¹ De forma semelhante, um ano depois, seria integrado a essa equipe o biólogo molecular que viria a ser um dos inventores da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.

⁷⁰ Entrevista com o pesquisador médico.

⁷¹ Entrevista com o diretor do Centro.

As habilidades e conhecimentos aprendidos por aqueles pesquisadores em sua formação profissional prévia, favoreciam a construção de aptidões organizacionais, relacionadas ao conteúdo do programa de pesquisa que fossem voltadas à geração de tecnologias.

“De certa forma, eles já foram escolhidos de modo que o conhecimento de um completasse o conhecimento de outro” (informação verbal).⁷² Isso possibilitava a construção de aptidões essenciais mais amplas no que se refere às tecnologias (ou metodologias) de pesquisa a serem usadas no Laboratório, e conseqüentemente uma maior qualidade no conteúdo do programa de pesquisa a ser construído. Essa complementaridade de conhecimentos na equipe do LaViTE viria a contribuir para a invenção da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.

A qualidade no laboratório

Uma das pesquisadoras contratadas a partir do *grant* foi quem inicialmente ajudou a montar uma sistemática de uso e manutenção dos equipamentos e espaços do laboratório, de forma a garantir a qualidade do trabalho de pesquisa a ser realizado. Esta sistemática seria depois aperfeiçoada por outra pesquisadora contratada do LaViTE. Com isso, garantiu-se que todos os equipamentos do Laboratório estivessem funcionando, calibrados e com uma forma eficiente e prática de usar (informação verbal).⁷³ Essas rotinas organizacionais favoreceriam, entre outras coisas, uma maior rapidez e eficiência nos procedimentos de pesquisa realizados.

Portanto, no caso de uma instituição de pesquisa, as rotinas relacionadas à forma como certos tipos de capital físico são usados irão impactar a própria construção de aptidões, principalmente no que se refere às tecnologias de pesquisa e, conseqüentemente, ao próprio programa de pesquisa. As instalações e equipamentos do LaViTE, cuja qualidade fora garantida pela sistemática ali implantada, seriam parte dos recursos utilizados no trabalhos de bancada da invenção da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.

Alocação de recursos do Tesouro

Procurando seguir a nova estratégia da Fiocruz, a Direção do CPqAM tentava dar alguma prioridade na alocação de recursos do Tesouro e de vagas do concurso para “áreas de

⁷² Entrevista com o pesquisador médico.

⁷³ Entrevista com o pesquisador médico.

inovação, áreas emergentes que estavam mais na linha do plano quadrienal e menos no modelo anterior” (informação verbal).⁷⁴ Em 2005, duas áreas de pesquisa constavam entre os objetivos prioritários do CPqAM: o desenvolvimento e validação de métodos diagnósticos para doenças infecciosas, visando auxiliar no controle de doenças e vetores, área desenvolvida pelo Departamento de Imunologia; e o estudo da imunopatogênese de doenças de interesse regional com foco nas viroses, área desenvolvida pelo LaViTE.⁷⁵ Entretanto, de sua criação até depois de 2006, o LaViTE não demandaria recursos significativos do Tesouro, pois suas maiores despesas, inclusive com pessoal, eram pagas pelos *grants* do NIH.

Na opinião do diretor à época, essa priorização de áreas na alocação de recursos e vagas de concurso “foi bem metabolizada, bem absorvida pelo conjunto do Aggeu, porque mesmo aqueles que eram mais refratários, que viam, na sua materialidade, uma diminuição das suas condições de trabalho, entendiam que a lógica era uma lógica pactuada e que era justa” (informação verbal).⁷⁶

Esse tipo de decisão hierárquica sobre os recursos disponíveis só tinha base legítima em função da existência de uma estratégia razoavelmente correta e aceita (NELSON, 2006). Por outro lado, as margens de manobra da Administração neste tipo de alocação não eram grandes, tanto em razão do orçamento limitado, sempre menor que as demandas dos pesquisadores, quanto pelas regras pré-estabelecidas para as vagas do concurso (informação verbal).⁷⁷

Assim, apesar dessa limitação, um número significativo de vagas de tecnologista e pesquisador foram destinadas ao LaViTE, o que proporcionou a integração aos quadros efetivos do CPqAM, em dezembro de 2006, tanto do biólogo molecular quanto do pesquisador médico. Isso ocorreria enquanto estava sendo desenvolvida a vacina de DNA contra o vírus da febre amarela, garantindo, assim, o capital intelectual necessário para concluir a geração daquela tecnologia.

⁷⁴ Entrevista com o diretor do Centro.

⁷⁵ Registro nos arquivos do Núcleo de Planejamento do CPqAM.

⁷⁶ Entrevista com o diretor do Centro.

⁷⁷ Entrevista com o diretor do Centro.

O desenvolvimento de aptidões

Em Maio de 2004 o LaViTE iniciava suas atividades, e a partir daí começaria a “dar movimento [...] a uma reviravolta no Aggeu, do ponto de vista da cultura, do olhar, das rotinas. [...] O que de mais perto do que estamos chamando de pesquisa e desenvolvimento, P&D, que jamais o Aggeu teve” (informação verbal).⁷⁸

O pesquisador médico “se envolveu nas discussões coletivas, fez um esforço muito grande de articulação dos departamentos, se articulou também com as redes de prestação de serviços, numa perspectiva de ‘linkar’ – absolutamente indispensável ao sucesso da pesquisa – ‘linkar’ o laboratório ao serviço de saúde” (informação verbal).⁷⁹ Para isso, contou com a ajuda de uma das pesquisadoras selecionadas, que tinha um relacionamento muito grande com outras pessoas do Aggeu (informação verbal).⁸⁰ Assim, foram geradas “pesquisas articuladas interdepartamentalmente, [...] uma mudança nos desenhos dos projetos de pesquisa” (informação verbal).⁸¹ Esse tipo de ação estaria favorecendo tanto a construção de aptidões organizacionais de empreendedorismo de pesquisa, como de ligações (ou networking).

E particularmente em relação à Fiocruz, muita interação foi feita, principalmente com Bio-Manguinhos e IOC, no sentido do desenvolvimento de produtos. Atualmente, além dos projetos conjuntos com os departamentos de imunologia, saúde coletiva e entomologia do CPqAM, o LaViTE interage muito bem com a USP, com a UFRJ, com o Centro de Pesquisas René Rachou (Fiocruz-MG), com o Instituto Carlos Chagas (Fiocruz-PR) e com o Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz (Fiocruz-BA). Do mesmo modo, tem colaborações internacionais com a Universidade de Johns Hopkins, a Universidade de Pittsburgh e a Universidade do Texas (informação verbal).⁸² Assim, com a instalação e atuação do LaViTE, houve a ampliação das aptidões do Centro no que se refere a Ligações (Networking). A invenção da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela iria contar com a parceria da Universidade Johns Hopkins, e, em alguns momentos, de Bio-Manguinhos.

⁷⁸ Entrevista com o diretor do Centro.

⁷⁹ Entrevista com o diretor do Centro.

⁸⁰ Entrevista com o pesquisador médico.

⁸¹ Entrevista com o diretor do Centro.

⁸² Entrevistas com o pesquisador médico e o diretor do Centro.

Mas o pesquisador médico também “tinha uma preocupação muito grande e atual com a incorporação tecnológica nos laboratórios, e um sentimento muito grande e uma sede muito explícita de produzir coisas palpáveis – e a vacina da dengue foi sem dúvida nenhuma o carro chefe dessa história” (informação verbal).⁸³ Esse tipo de postura voltada à incorporação de novas “tecnologias de pesquisa” e à geração de produtos finais na forma de tecnologia, pode ser uma expressão de normas sociais aprendidas durante a formação do profissional.

Como consequência de todo esse esforço, há atualmente no LaViTE “um grupo consolidado que tem muito clara a importância de produzir insumos, produtos, técnica, métodos que possam gerar benefícios à população” (informação verbal).⁸⁴ Isso representaria, então, uma mudança entre os profissionais do CPqAM, possibilitando, por sua vez, a mudança em alguns aspectos da organização. O capital intelectual existente na equipe do LaViTE, incluindo a “sede” existente de construir coisas palpáveis (norma cultural), possibilitou a ampliação e a construção de aptidões organizacionais relacionadas a tecnologias de pesquisa e conteúdo do programa, que, por sua vez, levaram à geração de produtos finais na forma de tecnologia, entre os quais a vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.

Assim, no que se refere às tecnologias (ou metodologias) de pesquisa, o LaViTE possibilitou a construção de novas aptidões essenciais organizacionais. Alguns dos pesquisadores contratados com os *grants* detinham o conhecimento de técnicas de pesquisa que inexistiam no CPqAM. No entanto, com a saída de alguns deles, a organização também perdeu algumas dessas aptidões, o que demonstra a grande complexidade do trabalho de cada operador de uma organização profissional (MINTZBERG, 2006).

Atualmente, o LaViTE se destaca pelas aptidões relacionadas às seguintes tecnologias (ou metodologias) de pesquisa: estudo de polimorfismo genético em larga escala; genética reversa de vírus; design de genes sintéticos; e análise de resposta imune humana. Um outro conhecimento diferenciador para a geração de alguns dos produtos finais do LaViTE – notadamente as construções de vacinas de DNA –, se refere ao uso da tecnologia “Lamp”, um adjuvante molecular (informação verbal).⁸⁵ Com exceção da metodologia de análise de resposta imune humana, que representou uma ampliação das aptidões já existentes no

⁸³ Entrevista com o diretor do Centro.

⁸⁴ Entrevista com o diretor do Centro.

⁸⁵ Entrevista com o pesquisador médico.

CPqAM, todas as demais significaram novas aptidões construídas. Duas dessas tecnologias de pesquisa seriam necessárias para a invenção da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.

Além dos recursos humanos do LaViTE terem sido recrutados de forma que o conhecimento e as habilidades de um completassem as do outro, houve o incentivo à troca de conhecimentos entre eles, para que cada um tivesse seu leque de habilidades ampliado ao máximo. Além disso, o pesquisador médico tentava incentivar que os pesquisadores do laboratório buscassem a suplementação de conhecimentos em pontos estratégicos para seu desenvolvimento profissional, de acordo com os interesses e habilidades particulares de cada um deles (informação verbal).⁸⁶ Essa aprendizagem por meio da troca de informações oriundas de diferentes “*backgrounds*”, e o incentivo para aprendizagem de habilidades suplementares, ficaram muito claros na experiência da invenção da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.

Além da ampliação das habilidades, a prática de troca de conhecimentos entre os membros da equipe de profissionais pode também contribuir para o estabelecimento da coordenação neste tipo de organização. Isso ocorre na medida em que o conhecimento mútuo das habilidades entre os diversos profissionais possibilita que cada um passe a saber o que esperar do outro (MINTZBERG, 2006). Assim, uma hierarquia de rotinas, cuja construção inicia-se na aprendizagem formal prévia do profissional, é completada durante sua atuação na instituição de pesquisa. O estabelecimento dessa hierarquia de rotinas, por sua vez, possibilita a efetivação das aptidões essenciais neste tipo de organização.

Comparando-se as habilidades atuais dos pesquisadores do LaViTE, com as que possuíam no momento de sua chegada no Aggeu, verifica-se, *grosso modo*, que: um dos pesquisadores tinha mais experiência com biologia molecular e bioquímica e terminou por desenvolver capacidades na área de diagnóstico, vacina (incluindo uso de LAMP) e virologia; outro com mais experiência em virologia clínica e diagnóstico aprendeu sobre virologia molecular; outro tinha mais experiência com virologia molecular e biologia molecular e terminou por aprender sobre vacinas (incluindo uso de LAMP); e outro ainda possuía experiência em genética de fungos e terminou desenvolvendo conhecimento em genética humana e dengue. Esse

⁸⁶ Entrevista com o pesquisador médico.

aprendizado geral possibilitou um aumento do capital intelectual do Laboratório. Com isso, as pesquisas realizadas por cada membro da equipe passavam a ser enriquecidas mediante o uso de abordagens multidisciplinares (informação verbal).⁸⁷

No que se refere ao conteúdo do programa de pesquisa, o LaViTE atualmente tem um programa de desenvolvimento de vacinas, para dengue e outros flavivírus; e tem um programa de desenvolvimento de diagnósticos (informação verbal).⁸⁸ Em 2008, havia 21 projetos de pesquisa em andamento no Laboratório,⁸⁹ enquanto em 2003 havia sete projetos com temas de viroses em todo CPqAM (CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES, 2004), o que mostra que o LaViTE proporcionou uma significativa ampliação das aptidões organizacionais nesta área temática. Em menor medida, também ocorreu ampliação no campo de Métodos Diagnósticos e Terapêuticos, em que o LaViTE apresentava seis projetos de pesquisa em 2008. Mas no que se refere ao campo de Vacinas, os 12 projetos do LaViTE eram os únicos neste campo em todo CPqAM em 2008,⁹⁰ o que demonstra claramente a construção de uma nova aptidão organizacional relacionada ao conteúdo do programa de pesquisa do Centro.

O desempenho do LaViTE

“Talvez o LaViTE não tenha gerado os produtos que [...] almejava no início, [...] mas com certeza tem um acúmulo fantástico” (informação verbal).⁹¹

Quanto aos seus produtos finais na forma de conhecimento, tem sido significativa a publicação de artigos em periódicos indexados, principalmente sobre o tema da dengue. Além disso, o Laboratório formou o único acervo biológico de vírus disponível em toda a Fiocruz (informação verbal),⁹² bem como um acervo sorológico com células sanguíneas periféricas criopreservadas de pacientes com dengue, um dos poucos desse tipo no mundo (AUGUST et al., 2004). Dessa forma, esses acervos representariam uma outra forma de capital, que poderia ser chamado de “capital biológico” e comporia o estoque de capital da instituição.

⁸⁷ Entrevista com o pesquisador médico.

⁸⁸ Entrevista com o pesquisador médico.

⁸⁹ Registros no arquivo da Assessoria de Comunicação do CPqAM.

⁹⁰ Registros no arquivo da Assessoria de Comunicação do CPqAM.

⁹¹ Entrevista com o diretor do Centro.

⁹² Palestra da Vice-Presidente de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico da Fiocruz no CPqAM em 2009.

Quanto aos produtos finais do LaViTE na forma de tecnologia, foram obtidos resultados na área de vacinas e métodos diagnósticos e terapêuticos, que levaram ao depósito de quatro pedidos de patente, entre os anos de 2007 e 2009, o que significa uma média de mais de um pedido de patente por ano.⁹³ Sendo que, provavelmente, “desses todos, o caso específico da vacina da febre amarela [...] é o melhor resultado que temos até hoje” (informação verbal).⁹⁴

3.2 A VACINA DE DNA CONTRA O VÍRUS DA FEBRE AMARELA

3.2.1 AS PESQUISAS

O segundo *grant*

Mesmo com a chegada de recursos do primeiro grant do NIH, ainda havia uma preocupação de se gerar projetos que trouxessem recursos para complementar a construção do Laboratório e fortalecer o seu quadro de pesquisadores. A Direção da Unidade entendia que esses projetos eram importantes, fundamentalmente, pela possibilidade de captar novos cérebros, formar mais recursos humanos qualificados e absorver mais tecnologias que ajudassem a consolidar o CPqAM como um centro de excelência em P&D em Saúde e também gerassem benefícios para a população (EDITORIAL, 2004).

Então surgiu um outro edital do NIH “onde se pedia para se estudar resposta imunológica de vacinas contra determinados agentes, e havia uma lista de uma série de agentes, [...] o repertório de opções tinha uns 50 ou mais, [...] dentre esses tinha a febre amarela” (informação verbal).⁹⁵

Em função de a febre amarela ser uma doença endêmica em alguns locais no Brasil, entendeu-se que haveria importância em se trabalhar nesta área. Além disso, levou-se em consideração,

⁹³ Registros no arquivo do Núcleo de Inovação Tecnológica do CPqAM.

⁹⁴ Entrevista com o diretor do Centro.

⁹⁵ Entrevista com o pesquisador médico.

“por exemplo, o fato de no Recife se imunizar pessoas contra a febre amarela nos aeroportos com uma grande frequência; então, encontrar pessoas imunizadas seria fácil. Seria fácil encontrar pessoas imunizadas com vacina anti-rábica; ia ser fácil encontrar pessoas que [...] tiveram hepatite A” (informação verbal).⁹⁶ Outro aspecto levado em consideração na escolha das doenças a serem incluídas no projeto, foi que o grupo da Universidade de Johns Hopkins já havia trabalhado ou estava trabalhando com alguns outros vírus propostos pelo edital; portanto, foram escolhidos os vírus ainda não pesquisados (informação verbal).⁹⁷

Assim, foi enviada a proposta de Identificar e Validar Epítomos de Células T, para a hepatite A, raiva, febre amarela, hantavirose e arenavirose. Novamente, o projeto envolvia JHU, CPqAM e Johns Hopkins Cingapura; e tinha como responsável geral o Professor Thomas August (informação verbal).⁹⁸ Em setembro de 2004, o projeto foi aprovado pelo NIH, com o título “Large Scale Antibody and T Cell Epitope Discovery Program”. A Fiocruz-PE estava envolvida com dois de seus subprojetos:

- Subprojeto 2: Coortes clínicas: Expansão da coorte clínica de dengue hemorrágica para incluir o screening da infecção de arenavírus e hantavírus; e organização de coortes de hepatite A, febre amarela e raiva. Este subprojeto envolveu o repasse de 429 mil 171 dólares e foi coordenado pelo diretor do Centro.
- Subprojeto 3: Correlação da modelagem de epítomos por bioinformática com respostas de células T epítomo-específicas em doenças humanas. Este subprojeto envolveu um total de 629 mil 982 dólares e foi coordenado pelo pesquisador médico.⁹⁹

O projeto previa desdobramentos que poderiam levar a vacinas melhoradas para febre amarela, raiva e hepatite A, mediante o uso dos epítomos identificados. O projeto como um todo envolvia uma série de atividades como mapeamento de epítomos, modelos computacionais, vacinas de DNA e coortes clínicas (AUGUST et al., 2004). A pesquisa da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela era apenas um ponto nesta rede (informação verbal).¹⁰⁰

⁹⁶ Entrevista com o pesquisador médico.

⁹⁷ Entrevista com o pesquisador médico.

⁹⁸ Entrevista com o pesquisador médico.

⁹⁹ Registros nos arquivos do Núcleo de Inovação Tecnológica do CPqAM.

¹⁰⁰ Entrevista com o pesquisador médico.

Assim, este segundo *grant* do NIH induziu uma ampliação do conteúdo do programa de pesquisa do Laboratório, com a inclusão desses outros tipos de vírus, possibilitando a realização da pesquisa da vacina de DNA contra febre amarela. Mas um outro fator também iria favorecer a realização dessa pesquisa.

Tendo em vista questões práticas relacionadas às pressões do relatório de progresso da pesquisa, cobrado pelo NIH, decidiu-se escolher um daqueles vírus como prioridade, de forma a viabilizar um progresso mais rápido da pesquisa. No caso de Hepatite A, Hanta e Arenaviruses, seria preciso descobrir se alguém tinha tido a doença ou sido exposto a algum desses vírus e desenvolver uma ferramenta para diagnóstico; assim, seria preciso investigar milhares de pessoas para encontrar, talvez, uma dezena ou menos que uma centena de pessoas que talvez tivesse sido exposta. Por outro lado, várias pessoas se imunizam de febre amarela todos os dias no Aeroporto do Recife, sendo mais fácil, então, começar a recrutar voluntários para o estudo de febre amarela. Por isso, essa virose foi escolhida como prioridade (informação verbal).¹⁰¹

Como consequência do novo *grant* e do novo projeto a ser executado, o LaViTE precisava ampliar a equipe, e deu início a uma nova seleção, que recebeu mais de 20 currículos de interessados. Entre eles estava um PhD em biologia molecular pela Universidade de Brasília, que havia feito sua iniciação científica e mestrado no próprio Aggeu Magalhães. Sua experiência profissional era com tripanossomatídeos, vermes e insetos vetores (informação verbal).¹⁰²

No momento da chegada do novo pesquisador ao LaViTE, no ano de 2005, foi-lhe dada a oportunidade de escolher o agente com o qual gostaria de trabalhar, entre os que estavam sendo enfocados naquele momento pelo Laboratório. O biólogo molecular preferiu optar por um tema menos em evidência, porque estava ainda começando na área de virologia, e assim escolheu febre amarela (informação verbal).¹⁰³ Alguns meses depois, ele receberia a tarefa de construir uma vacina contra o tipo de microorganismo – vírus – com o qual nunca havia trabalhado.

¹⁰¹ Entrevista com o pesquisador médico.

¹⁰² Entrevistas com o pesquisador médico e o biólogo molecular.

¹⁰³ Entrevista com o biólogo molecular.

A idéia maior

O objetivo da pesquisa da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela, entretanto, não era desenvolver uma vacina para uso clínico (informação verbal).¹⁰⁴ Este poderia ser um dos desdobramentos futuros da pesquisa de identificação de epitopos, e com certeza era o objetivo da pesquisa financiada pelo primeiro *grant* do NIH em relação à Dengue. Mas a pesquisa da vacina de DNA, que levou à construção de um plasmídeo que obteria 100% de eficácia em testes realizados em camundongos, tinha inicialmente um outro objetivo.

A pesquisa era parte de uma idéia mais ampla, relacionada à criação, não de uma vacina, mas de uma nova estratégia para o desenvolvimento de vacinas. Essa idéia teria suas origens relacionadas a eventos ocorridos ainda na década de 90, quando o pesquisador médico realizava o seu doutorado na Universidade de Johns Hopkins.

Naquela época, o paradigma das pesquisas visando o desenvolvimento de novas vacinas era baseado, em grande medida, na tentativa e erro (informação verbal).¹⁰⁵ Na realidade, esse paradigma continua dominante e alguns autores consideram que perdurará por muito tempo (GREGERSEN, 2004).

“E ficávamos tentando aplicar novas tecnologias, novas idéias, tentando desenvolver vacinas contra essas outras doenças, onde não existe uma vacina, onde não entendemos muito bem o mecanismo de proteção, e fracassando nisso” (informação verbal).¹⁰⁶

Essa situação, então, continha as informações necessárias à percepção de um problema; o qual, para ser solucionado, precisaria de uma preparação de palco com novas informações que sugerissem sua solução.

A primeira vacina com a qual o pesquisador médico trabalhou, ainda no início do seu doutorado, foi a vacina para *Schistosoma mansoni*. “Existiam várias vacinas candidatas, de vários pesquisadores diferentes, tinha umas seis ou sete, ou oito proteínas que cada um

¹⁰⁴ Entrevista com o pesquisador médico.

¹⁰⁵ Entrevista com o pesquisador médico.

¹⁰⁶ Entrevista com o pesquisador médico.

tentava de uma forma diferente, que tinham sido descobertas de uma forma diferente” (informação verbal).¹⁰⁷

No entanto, uma especificidade desses estudos, era que se usava uma “referência” para aquelas vacinas: a cercária irradiada. Esta era uma forma de imunização contra esquistossomose parcialmente eficaz, então servia como uma espécie de controle positivo. “Pegavam a cercária, a submetiam a grandes doses de irradiação e a inoculavam nos animais. Com isso, você conseguia induzir um nível de imunidade, ou um nível de resposta, que, caso se expusesse posteriormente ao *Schistosoma*, não estaria totalmente protegido, mas se infectaria menos, ou reduziria o número de vermes com que se infectaria” (informação verbal).¹⁰⁸

“Então, o que os pesquisadores da área começaram a fazer? Eles começaram a analisar a resposta imune desse modelo vacinal de cercária irradiada e a identificar quais proteínas o sistema imune estava reconhecendo, para clonar, identificar funcionalmente, etc. Nunca se chegou a uma conclusão, mas o que se descobriu é que, por vários mecanismos, estratégias diferentes, o que as pessoas tinham achado, os *top* candidatos que tinham, todos eram reconhecidos pela cercária, por essa vacina de cercária irradiada. Ou seja, a cercária irradiada induz respostas iguais àquelas que as outras pessoas já achavam como sendo respostas viáveis” (informação verbal).¹⁰⁹

Alguns anos depois, os avanços da Genômica aplicados ao estudo da Imunologia levariam ao estabelecimento de um campo chamado Imunômica, possibilitando aplicações para o desenvolvimento de vacinas mediante o estudo dos epitopos (BRAGA-NETO; MARQUES, 2006). Nesse contexto, a estratégia a que o pesquisador médico fora exposto no início de seu doutorado – ou seja, a partir de um modelo vacinal, tentar dissecar como ele funciona e reconstruí-lo de uma forma melhorada – possibilitaria a ele traçar um paralelo e imaginar uma nova estratégia de desenvolvimento de vacinas (informação verbal).¹¹⁰ A preparação do palco tinha ocorrido, e uma solução para o problema era concebida.

¹⁰⁷ Entrevista com o pesquisador médico.

¹⁰⁸ Entrevista com o pesquisador médico.

¹⁰⁹ Entrevista com o pesquisador médico.

¹¹⁰ Entrevista com o pesquisador médico.

“A idéia, o ‘*approach*’, foi: eu vou pegar uma situação onde sei que tem uma vacina e sei que ela funciona, vou tentar entender melhor como ela funciona e copiar isso para aplicar às outras, em vez de ficar só tentando, tentando, tentando” (informação verbal).¹¹¹

O modelo tradicional do desenvolvimento de vacinas envolve o estudo em animal dos possíveis antígenos, por meio de várias tentativas, até que se chegue a um que dê certo. No momento em que isso acontece, o antígeno passa a ser uma vacina candidata para o estudo em humanos (informação verbal).¹¹²

“Eu disse: não; vamos pegar uma (vacina) que funcione em gente, em número significativo, e ver o que é que ela induz no sistema imune, uma espécie de engenharia reversa” (informação verbal).¹¹³

Assim, a abordagem imaginada pelo pesquisador seria centrada em estudar uma vacina que funciona – o modelo de referência –, e tentar construir sinteticamente através de engenharia genética uma vacina de DNA que conseguisse mimetizar as mesmas propriedades da outra; e uma vez aprendendo como fazer isso, tentar aplicar isso para as doenças para as quais não há vacinas. Mas para que esta solução ao problema percebido fosse devidamente testada e dominada em todo seu contexto, seria necessário realizar a sua revisão crítica.

Não existiam tantas oportunidades para se executar esse tipo de pesquisa. Porém, com o trabalho no CPqAM e o segundo *grant* do NIH, aliados à disponibilidade do biólogo molecular para estudar febre amarela, surgia esta oportunidade.

“Eu disse: ok, vou estudar como a vacina de febre amarela funciona e ver se consigo fazer uma sintética, tão boa quanto. [...] E estávamos vislumbrando, basicamente, transpor o aprendizado dessa vacina para dengue” (informação verbal).¹¹⁴

¹¹¹ Entrevista com o pesquisador médico.

¹¹² Entrevista com o pesquisador médico.

¹¹³ Entrevista com o pesquisador médico.

¹¹⁴ Entrevista com o pesquisador médico.

Estava, então, definido o plano para uma revisão crítica da abordagem concebida. A vacina de DNA, neste caso, desempenharia um papel de produto intermediário, pois em se mostrando eficiente para o vírus da febre amarela, teria sua metodologia aplicada para outros vírus. Além de dengue, pretendia-se usar a metodologia para o estudo dos vírus da raiva e hepatite A, objetos do segundo *grant* do NIH. Nesses últimos casos, seria usada inicialmente como substituta dos vírus em estudos imunológicos, por se entender que o seu manuseio seria mais simples, seguro, barato e rápido em relação aos vírus vivos (informação verbal).¹¹⁵

Experiências em Johns Hopkins

A característica distintiva das vacinas de DNA em relação aos outros tipos de vacinas, é que elas não injetam o antígeno viral no indivíduo, mas uma seqüência de DNA codificando o antígeno. O DNA, então, ganha acesso às células e nelas a proteína do antígeno é sintetizada, e depois apresentada ao sistema imunológico, estimulando a resposta imune (DNA ..., 2010). No entanto, antígenos sintetizados de forma endógena, como no caso das vacinas de DNA, geralmente são apresentados ao sistema imunológico através de moléculas de uma classe denominada MHC-I. Esse tipo de caminho é na maioria das vezes associado à resposta citotóxica celular e não sustenta uma resposta humoral satisfatória, a qual é essencial para uma eficiente neutralização viral (em fase de elaboração).¹¹⁶ Assim, para uma resposta imune satisfatória, com alta produção de anticorpos neutralizantes, é crítico que os antígenos sejam apresentados a células do tipo T helper CD4⁺ por moléculas da classe MHC II (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2009).

Thomas August, Professor da Universidade Johns Hopkins e na época diretor do Departamento de Farmacologia e Ciências Moleculares da Escola de Medicina da universidade, descobriu no início dos anos 90 que a proteína humana denominada LAMP migrava para o compartimento das moléculas MHC-II. Thomas August demonstrou que uma proteína antigênica ligada a uma determinada área da seqüência protéica de LAMP (formando uma proteína quimérica) também iria migrar para o compartimento de MHC-II, e que esse processo resultava em uma potencialização da resposta imune para vários antígenos. Essa observação teria importantes desdobramentos no desenvolvimento de vacinas baseadas em

¹¹⁵ Entrevista com o pesquisador médico.

¹¹⁶ *Draft* de artigo científico de autoria de Ernesto Marques e Rafael Dhalia, com o título “Development and validation of three naked DNA-based vaccine candidates against yellow fever virus infection”.

DNA, o que levaria ao patenteamento da aplicação de LAMP como adjuvante molecular para vacinas genéticas (DNA ..., 2010).

A experiência do pesquisador médico com vacinas de DNA havia começado em 1995, um ano após o início do seu doutorado, e em 1999 teve contato com a tecnologia LAMP, desenvolvida anos antes no próprio departamento de JHU onde estudara. Assim, a vacina de DNA para febre amarela utilizaria esse adjuvante, com o qual o pesquisador médico já havia trabalhado para vários agentes.

“Já tinha experiência de fazer para dengue, para oeste do Nilo, para HIV, para SARS, para uma série de outras coisas. Então já havia uma bagagem acumulada de uma série de coisas que haviam dado certo ou não dado certo, ou de como poderia ser melhorado em vários pontos” (informação verbal).¹¹⁷

Mas as experiências mais importantes para o desenvolvimento da vacina de febre amarela seriam as construções de vacina de DNA com LAMP para os vírus da dengue e oeste do Nilo, por serem da mesma família dos flavivírus e parecidos com a febre amarela. Essa experiência havia começado por volta do ano 2000, quando o pesquisador médico trabalhou numa pesquisa financiada pela Marinha Americana, fazendo uma construção de vacina de DNA com LAMP para Dengue tipo 2. Essa vacina funcionou bem já na primeira tentativa, mas as três vacinas seguintes, para os demais tipos de Dengue, não funcionaram. Porém, na quinta tentativa realizada por volta de 2003 em Cingapura, para a febre do oeste do Nilo, conseguiu-se que a vacina de DNA com LAMP funcionasse razoavelmente bem (informação verbal).¹¹⁸

“Depois que conseguimos a primeira e a quinta, conseguimos traçar paralelos – o que nós fizemos em comum para esses dois, que não foi feito para os outros. Então conseguimos identificar onde estávamos errando” (informação verbal).¹¹⁹

¹¹⁷ Entrevista com o pesquisador médico.

¹¹⁸ Entrevista com o pesquisador médico.

¹¹⁹ Entrevista com o pesquisador médico.

A invenção¹²⁰

Ao chegar para trabalhar no LaViTE em maio de 2005, o biólogo molecular seria orientado pelo pesquisador médico a primeiro estudar, pois apesar de já dominar as ferramentas básicas da Bioinformática e da Genética, não possuía conhecimentos em Virologia. Dali por diante, o livro “Fields Virology” passava a ser a base de seu estudo e uma referência em alguns momentos do processo de construção da vacina. Ao decidir pesquisar sobre febre amarela, o biólogo molecular também receberia do pesquisador médico uma bibliografia sobre o tema, a partir da qual começou a estudar o assunto (informação verbal).¹²¹

“Então comecei a estudar tudo de febre amarela: surto, doença, ciclo de transmissão, vírus, como é que ele se replica, como é que ele vem, como é que ele vai. Você não pode começar uma pesquisa sem ter um embasamento teórico” (informação verbal).¹²²

Pouco tempo depois, o pesquisador médico compartilharia a idéia de se fazer uma vacina; uma vacina genética para a febre amarela, algo que ainda não havia sido tentado antes. Então, começou a transmitir ao biólogo molecular sua experiência prévia no uso de LAMP e com as vacinas de DNA que havia feito para dengue e febre do oeste do Nilo. Inicialmente, indicou ao biólogo molecular os artigos publicados nessa área pelo grupo de Thomas August; e depois dele os haver estudado, explicou-lhe quais as regiões que deveriam indicar o início e fim da sequência protéica do antígeno de febre amarela (informação verbal).¹²³

O pesquisador médico também explicaria qual a região do antígeno onde deveria ser ligada a molécula de LAMP, apontando os pontos que potencialmente iam dar problemas. Mas já que não existe uma definição teórica estrita de como fazer essa fusão, mesmo o pesquisador médico ou qualquer outro especialista no assunto normalmente teria que testar várias opções até encontrar a que funcionasse (informação verbal).¹²⁴

¹²⁰ A descrição da invenção enfocará o plasmídeo com o DNA codificando o antígeno fusionado a Lamp, mas na mesma pesquisa houve também a construção de outro plasmídeo com o DNA codificando apenas o antígeno, sem Lamp.

¹²¹ Entrevistas com o pesquisador médico e o biólogo molecular.

¹²² Entrevista com o pesquisador médico.

¹²³ Entrevistas com o biólogo molecular e o pesquisador médico.

¹²⁴ Entrevistas com o pesquisador médico.

“A forma de ligar essas coisas tem várias opções. Então, para fazer a junção desse sinal (LAMP) com o antígeno e fazer com que ele funcione, precisa-se de uma certa experiência” (informação verbal).¹²⁵

A construção da vacina seria determinada exatamente pela identificação dessas regiões de início e término da seqüência protéica do antígeno e da região de fusão com LAMP, sendo, portanto, esta identificação o objetivo da pesquisa naquele momento. A base para esse trabalho seria os estudos prévios realizados pelo grupo de Thomas August, de vacina de DNA com LAMP para outros flavivírus. Por exemplo, já havia trabalhos sobre o uso de determinadas proteínas dos vírus da encefalite japonesa e dengue como estratégia vacinal capaz de induzir anticorpos neutralizantes – apesar de essas formulações terem falhado em manter esses anticorpos por períodos mais longos (em fase de elaboração).¹²⁶

“Eles já tinham trabalhos onde sabiam mais ou menos onde procurar a região maior (início e fim da seqüência). O que nós fizemos foi tentar localizar na febre amarela qual seria a região correspondente à região de todos os vírus que já foram estudados. Inclusive o lugar de colocar LAMP também já estava exaustivamente definido pelo grupo, então nós só fizemos adaptar outro sistema (dos outros flavivirus) para o nosso sistema (do vírus da febre amarela)” (informação verbal).¹²⁷

No entanto, apesar dos vírus da dengue e do oeste do Nilo serem parecidos com o da febre amarela, não eram iguais. As experiências anteriores não bastariam para o sucesso da construção.

“Como nenhuma molécula é exatamente igual à outra a não ser a si mesma, quando a gente vai traduzir as experiências que tinha de outros muito parecidos, como dengue, para a febre amarela, a tradução não é idêntica. Não vou poder copiar 100% idêntico o que tinha sido feito antes, porque não é idêntico, não é a mesma coisa” (informação verbal).¹²⁸

¹²⁵ Entrevista com o pesquisador médico.

¹²⁶ *Draft* de artigo científico de autoria de Ernesto Marques e Rafael Dhália, com o título “Development and validation of three naked DNA-based vaccine candidates against yellow fever vírus infection”.

¹²⁷ Entrevista com o biólogo molecular.

¹²⁸ Entrevista com o pesquisador médico.

“Então, baseado na região que eles acharam para outros vírus, olhamos e dissemos: é mais ou menos por aqui. Mas por aqui aonde?” (informação verbal).¹²⁹

Neste momento o problema estava claramente percebido e seus elementos definidos. A partir daí começava o passo da preparação do palco, objetivando colher e sintetizar as informações necessárias à sua solução.

“Então, usamos algumas ferramentas de bioinformática para predizer qual a melhor seqüência provável pra aquilo” (informação verbal).¹³⁰

No entanto, apesar da contribuição essencial dos recursos de bioinformática para a construção da vacina, o software não daria a solução para o problema de forma mecânica.

“Não tem nada de automático. [...] Ele diz qual é a região predita [...] uma região inteira. Você é quem vai definir, dentro daquela região, o que é que você quer colocar no seu antígeno” (informação verbal).¹³¹

A definição das seqüências de aminoácidos que deveriam ser preservadas nessas regiões identificadas pelo software era muito importante. As seqüências na região de início do antígeno iriam promover, por meio de seus sinais biológicos, o transporte adequado dele; enquanto as seqüências na outra extremidade do antígeno – a região de fusão – iriam promover a integração correta com LAMP, que por sua vez também serviria para o transporte adequado do antígeno (informação verbal).¹³² Esse transporte apropriado do antígeno nas células do sistema imune era uma questão crítica para o sucesso da vacina, pois possibilitaria uma maior imunogenicidade ao antígeno.

“Aí você tem que ir para a literatura. Aí é que entra o Fields” (informação verbal).¹³³

No livro de referência de virologia, procurava-se identificar quais os aminoácidos de várias viroses diferentes que transportam o antígeno para os locais apropriados. Então se tentava

¹²⁹ Entrevista com o biólogo molecular.

¹³⁰ Entrevista com o biólogo molecular.

¹³¹ Entrevista com o biólogo molecular.

¹³² Entrevista com o biólogo molecular.

¹³³ Entrevista com o biólogo molecular.

encontrar esses aminoácidos nas regiões do antígeno da febre amarela. Para isso era necessário fazer um alinhamento das seqüências, que é um procedimento de bioinformática e uma busca no banco de dados de uma biblioteca de predição de seqüências protéicas, o SPI, quando era checado se as seqüências do banco estavam iguais às seqüências do antígeno. Com isso, estas passavam a ter uma grande chance de serem as seqüências corretas para realizar o tráfego apropriado do antígeno (informação verbal).¹³⁴

No entanto, depois disso, ainda era necessário fazer um refinamento da busca e encontrar a mínima região possível para o antígeno, sem que prejudicasse o seu tráfego. Isso ocorreria por meio da retirada de parte daquelas seqüências das regiões de início, fim e de fusão com LAMP (informação verbal).¹³⁵

“Porque quanto maior a proteína, maior o gasto energético para expressá-la. Por exemplo, você produziu uma proteína do tamanho X e produziu outra do tamanho 10X; enquanto você faz 10 proteínas do tamanho X, você está fazendo uma de 10X” (informação verbal).¹³⁶

“Aí você tem que recorrer à literatura, [...] os trabalhos que fizeram sobre outros vírus, [...] e começa a buscar quais são os sinais de transporte, até achar o mínimo sinal possível, [...] o mínimo domínio possível” (informação verbal).¹³⁷

Durante todo esse processo, o biólogo molecular fazia algumas construções específicas, e as mostrava para o pesquisador médico, que as avaliava. Conversavam sobre como estava sendo feita cada etapa, cada detalhe de onde começava a seqüência, onde ela terminava, onde cada ponto deveria se ligar a LAMP. Discutiam, raciocinavam e planejavam.

Neste momento todos os elementos da preparação do palco necessários à concepção da solução estavam presentes. Por outro lado, mesmo de posse da experiência prévia relacionada, dos softwares de bioinformática e da literatura relevante, a cada passo do processo de identificação daqueles locais onde a seqüência deveria ser “cortada”, escolhas eram feitas pelos pesquisadores sem que se tivesse uma certeza plena em relação a elas.

¹³⁴ Entrevista com o biólogo molecular.

¹³⁵ Entrevista com o biólogo molecular.

¹³⁶ Entrevista com o biólogo molecular.

¹³⁷ Entrevista com o biólogo molecular.

“Então, envolve essa coisa de tomar uma decisão que ainda hoje no nível do conhecimento que se tem, não é uma decisão puramente matemática, é uma decisão de momento. [...] Vem aquela parte do inconsciente, que talvez por isso que eu esteja também chamando de arte, de tentar buscar padrões que eu não consigo nem sequer raciocinar a nível lógico cartesiano, de dizer que é aqui por causa disso. [...] Então, eu preciso ter uma certa criatividade na hora de fazer essas decisões, porque eu usei determinados parâmetros e fiz uma determinada escolha que, vamos dizer assim, é um ‘chute’ calculado” (informação verbal).¹³⁸

“E você dá um ‘chute’, não é? Você está com todos os elementos para aquilo funcionar. Aquilo pode até não funcionar, mas você buscou elementos que têm uma grande chance de funcionar. Mas é isso que é pesquisa” (informação verbal).¹³⁹

Enfim, a seqüência do antígeno estava definida; e quando o biólogo molecular a apresentou ao pesquisador médico, este achou que estava perfeita. Uma solução para o problema havia sido concebida.

Tudo havia sido feito “*in silico*” até este momento, sem a necessidade de insumos químicos ou biológicos, e mesmo sem registros experimentais. Deste momento em diante ocorreria a revisão crítica da solução proposta. Mas antes de iniciarem os trabalhos de bancada, ainda haveria alguns procedimentos a serem feitos utilizando-se o computador. Inicialmente, foi feita uma “*back translation*”, ou “tradução para trás” para, a partir da seqüência protéica, se descobrir a seqüência genética.

“Tem um programa para isso. Então fiz a ‘*back translation*’ e achei a seqüência. [...] quais são as seqüências que estão com esses aminoácidos aqui? São essas. Então, devo começar a partir daqui a desenhar um ‘primerzinho’” (informação verbal).¹⁴⁰

O “*primer*” serviria para separar a seqüência genética que se quer usar – ou seja, a que codifica o antígeno –, do genoma inteiro do vírus.

¹³⁸ Entrevista com o biólogo molecular.

¹³⁹ Entrevista com o biólogo molecular.

¹⁴⁰ Entrevista com o biólogo molecular.

“‘*Primer*’ é uma seqüência de ‘DNAzinho’. Você tem um DNA qualquer, então você desenha um pedaço complementar a ele [...] na mão mesmo. [...] Eu defini visualmente onde eu queria. Depois, com bioinformática, a região exata. Mas eu jamais poderia se só fosse visualmente, eu jamais poderia definir o ‘*primer*’. [...] Tenho que restringir até chegar no ponto” (informação verbal).¹⁴¹

Mínimas variações na seqüência genética seriam aceitáveis para poder manter um “*primer*” funcional, contanto que não esteja tirando as regiões que seriam fundamentais para o transporte esperado do antígeno – que não esteja afetando os sinais biológicos (informação verbal).¹⁴²

A bancada e os testes

Após ter desenhado os “*primers*”, o biólogo molecular enviou-os para JHU em Baltimore, para que lá os fizessem. Ao retornarem feitos, utilizou-se o clone infeccioso cedido por pesquisador de Bio-Manguinhos para se amplificar a seqüência que codifica o antígeno, por meio de PCR. Assim, a seqüência foi clonada em um vetor cedido por colegas de pesquisa de JHU, e depois subclonada com Lamp (informação verbal).¹⁴³

A experiência prévia do biólogo molecular em laboratório conferia a ele uma destreza que possibilitou uma grande eficiência na evolução do projeto (informação verbal).¹⁴⁴ Após a definição da seqüência protéica, foram necessários aproximadamente seis meses para concluir a construção.¹⁴⁵

Depois foi feito o seqüenciamento do DNA, no Núcleo de Plataformas Tecnológicas do próprio CPqAM, para ver se o que havia sido amplificado estava realmente ali, e se havia alguma mutação. O biólogo molecular viu então que havia 4 ou 5 mutações, mas verificou que isso ocorreu do próprio DNA do clone e não por erro de procedimento. Avaliou que

¹⁴¹ Entrevista com o biólogo molecular.

¹⁴² Entrevista com o biólogo molecular.

¹⁴³ Entrevista com o biólogo molecular.

¹⁴⁴ Entrevista com o pesquisador médico.

¹⁴⁵ Na realidade foram duas construções, conforme informado anteriormente.

aquelas mutações não seriam relevantes para o funcionamento da vacina e decidiu ir adiante (informação verbal).¹⁴⁶

“Depois, é saber se a proteína que a gente deseja realmente está sendo feita. Depois, é saber se o sinal de tráfego molecular que a gente incluiu está realmente levando pro caminho que a gente deseja” (informação verbal).¹⁴⁷

Avaliou-se, então, a expressão da construção, transfectando células 293 humanas com a construção, para posterior detecção das proteínas por imunofluorescência. O antígeno estava sendo expressado corretamente, e além disso foi confirmada a distribuição da proteína fusionada a Lamp para o compartimento celular esperado (em fase de elaboração).¹⁴⁸ Isso indicava que todas as regiões definidas para início, fim e fusão do antígeno com Lamp estavam adequadas, possibilitando seu tráfego da forma desejada.

“Mas eu não sabia se funcionava. Estava pronto, estava aqui. Aí tinha que agora produzir este DNA em larga escala para enviar para Bio-Manguinhos. E lá seria feito o ensaio em camundongo” (informação verbal).¹⁴⁹

Um dos motivos de não se fazer o teste no Aggeu era pela falta de animais SPF (“*Specific Pathogen Free*”). Também se necessitou pedir a JHU kits especiais para produzir a vacina em condições adequadas para o teste, livre de endotoxinas. Além disso, havia todos os trâmites administrativos de Bio-Manguinhos para que se pudesse realizar os testes. O protocolo dos testes foi preparado pelo LaViTE e JHU e encaminhado a Bio-Manguinhos (informação verbal).¹⁵⁰ E ao fim do ano de 2007, começavam os testes na unidade da Fiocruz do Rio, com o total de 130 camundongos. Também seriam realizados testes paralelos em JHU, com um número menor de animais.

“E depois disso é que a gente começou a avaliar a resposta imune. Como essa vacina se compara a nível imunológico com o vírus atenuado 17DD? [...] Ele (o sistema imune)

¹⁴⁶ Entrevista com o biólogo molecular.

¹⁴⁷ Entrevista com o pesquisador médico.

¹⁴⁸ *Draft* de artigo científico de autoria de Ernesto Marques e Rafael Dhalia, com o título “Development and validation of three naked DNA-based vaccine candidates against yellow fever virus infection”.

¹⁴⁹ Entrevista com o biólogo molecular.

¹⁵⁰ Entrevista com o biólogo molecular.

reconhece a mesma coisa? É o mesmo lugar que está sendo reconhecido? [...] Qual a intensidade?” (informação verbal).¹⁵¹

O plasmídeo foi inoculado em camundongos utilizando como controle positivo a vacina 17DD. As respostas imunes induzidas pela construção foram analisadas em termos de resposta celular (Elispot) e humoral (ensaios de neutralização). A análise por Elispot foi realizada em JHU, e os ensaios de neutralização viral no próprio CPqAM (informação verbal).¹⁵² A construção foi capaz de induzir respostas semelhantes de célula T contra os mesmos epítomos induzidos pela vacina de vírus atenuado, e ainda de induzir anticorpos neutralizantes numa concentração considerada satisfatória – aproximadamente 30% da concentração induzida pela vacina 17DD (em fase de elaboração).¹⁵³

“E vimos que a imunogenicidade do vírus e da nossa vacina é a mesma. Então ficamos satisfeitos com isso. Agora, queremos saber se realmente protege contra o vírus” (informação verbal).¹⁵⁴

O vetor com o antígeno e Lamp foi então preparado em larga escala, livre de endotoxinas, e inoculado 3 vezes em camundongos. A vacina 17DD foi utilizada como controle positivo. Duas semanas após a última imunização, os animais foram desafiados contra o vírus da febre amarela, pela injeção da vacina 17DD via intracerebral. Tanto a vacina 17DD, como a vacina de DNA conferiram 100% de proteção aos camundongos desafiados, tanto nos testes em Bio-Manguinhos (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2009) quanto no experimento paralelo em Johns Hopkins (informação verbal).¹⁵⁵

“Deu 100%. Então nós dissemos: ‘espera aí, temos algo aqui muito bom’. Porque geralmente o resultado precisa de melhoramentos. Nós não tínhamos nem utilizado ainda ela, já deu 100%. Geralmente tem que se mexer na dose, na formulação, num bocado de coisas para chegar na vacina final. Nós já começamos com uma coisa muito boa. Então, isso animou

¹⁵¹ Entrevista com o pesquisador médico.

¹⁵² Entrevistas com o pesquisador médico e o biólogo molecular.

¹⁵³ *Draft* de artigo científico de autoria de Ernesto Marques e Rafael Dhália, com o título “Development and validation of three naked DNA-based vaccine candidates against yellow fever virus infection”.

¹⁵⁴ Entrevista com o pesquisador médico.

¹⁵⁵ Entrevistas com o biólogo molecular e o pesquisador médico.

demais. Mas ninguém começou com essa pretensão de que a vacina de DNA, de primeira, ia ser uma vacina, não. Foi acima do esperado, o resultado” (informação verbal).¹⁵⁶

“Nós realmente dissemos: ok, nós temos uma formulação que pode ser viável, que parece ser tão boa quanto a que existe em uso hoje, com a vantagem de ser potencialmente muito mais segura, de não usar vírus, de não necessitar de refrigeração, de ser mais estável, de ser mais barato de produzir” (informação verbal).¹⁵⁷

Neste momento, depois de finalizadas essas atividades de revisão crítica, estaria concluído o processo inventivo da vacina, não fosse a incorporação de um novo know-how pelo biólogo molecular que possibilitaria um aprimoramento na invenção.

O melhoramento

Para conseguirem o mesmo patamar de eficácia de uma única dose da vacina 17DD, os pesquisadores do Aggeu precisaram aplicar a sua vacina genética três vezes nos camundongos. Por isso, sentiam a necessidade de aumentar a potência da vacina de DNA, para um nível equivalente ao da vacina convencional. O aumento da potência da vacina poderia favorecer a indução de um maior nível de anticorpos neutralizantes, pois estes ainda estavam menores que os induzidos pela vacina convencional. Estava constituído um novo problema a ser solucionado dentro da mesma invenção.

Antes dos resultados dos ensaios em camundongos, o biólogo molecular estava se preparando para realizar, com o apoio do CPqAM, um intercâmbio de 45 dias na cidade de Frederick, próxima de Baltimore, EUA. O objetivo era refinar mais as suas habilidades relacionadas à expressão heteróloga de proteínas, por meio de um curso sobre otimização de genes. O curso havia sido indicado pelo pesquisador médico, e com o conhecimento a ser adquirido seria possível melhorar a eficiência de expressão gênica de proteínas (informação verbal).¹⁵⁸

Às vésperas da viagem, por uma eventualidade, o curso foi cancelado. Mesmo assim, o biólogo molecular decidiu ir aos EUA e tentar um “plano B”. Seguindo a sugestão do

¹⁵⁶ Entrevista com o biólogo molecular.

¹⁵⁷ Entrevista com o pesquisador médico.

¹⁵⁸ Entrevistas com o biólogo molecular e o pesquisador médico.

pesquisador médico, começou a procurar na internet por grupos de pesquisa que utilizassem aquele software, e terminou por encontrar uma empresa da Alemanha que vendia um software de otimização de genes. Após estudar todo seu manual, o biólogo molecular achou que seria conveniente comprá-lo, e isso foi feito com os recursos do *grant*. O pesquisador, então, terminou por estudar o software em Baltimore, por conta própria, sem curso nenhum, apenas com a assistência à distância da própria empresa vendedora (informação verbal).¹⁵⁹

“Eu aprendi da pior forma, ou da melhor, porque aprendi sem ter ajuda. Mas também você aprende – você quebra a cabeça mesmo, em cima do erro, até conseguir usar o programa” (informação verbal).¹⁶⁰

O programa é um algoritmo matemático que prediz as melhores seqüências prováveis a partir dos parâmetros definidos pelo pesquisador (informação verbal).¹⁶¹

“Você analisa a seqüência e julga o que é que você quer otimizar. Mas para jogar o parâmetro, tem que conhecer isso, [...] conhecimento na área de Biologia” (informação verbal).¹⁶²

No entanto, a variedade de resultados possíveis é tamanha, que uma mínima diferença na forma de definição dos parâmetros irá levar a diferentes seqüências otimizadas. “O programa faz milhares de interações, repete o processo de otimização muitas vezes, levando em consideração especificações feitas pelo operador, até atingir um nível desejado. Porém, como as soluções para cada um dos problemas são várias, o programa pode encontrar soluções diferentes em ordens diferentes e resultar em produtos finais diferentes” (informação verbal).¹⁶³

O biólogo molecular terminaria, então, por desenvolver um processo de otimização único, pois na realidade existem inúmeras possibilidades de como proceder a otimização (informação verbal).¹⁶⁴

¹⁵⁹ Entrevista com o biólogo molecular.

¹⁶⁰ Entrevista com o biólogo molecular.

¹⁶¹ Entrevista com o biólogo molecular.

¹⁶² Entrevista com o biólogo molecular.

¹⁶³ E-mail do pesquisador médico.

¹⁶⁴ Entrevista com o pesquisador médico.

“Eu consideraria o método (desenvolvido pelo biólogo molecular) um *‘trade secret’*. Mesmo processos similares usando o mesmo software irão com certeza gerar resultados com seqüências diferentes” (informação verbal).¹⁶⁵

A preparação do palco para a solução da segunda parte do problema da vacina de DNA contra febre amarela, então, estava completa.

Ainda em Baltimore, o pesquisador começou a fazer otimizações para os colegas de Johns Hopkins – e aqueles genes realmente passavam a ter uma expressão bem mais alta na bancada. Em um dos casos, houve um aumento de aproximadamente mil vezes na expressão de proteínas. Ao retornar ao Brasil, entre outras otimizações, fez a da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela. O objetivo foi fazer com que a “quimera” (seqüência genética do vírus com o sinal de LAMP) pudesse ser melhor processada pela célula (informação verbal).¹⁶⁶

“Você está criando uma coisa (quimera) que é artificial, não existe na natureza. Então, a célula, em si, não vai reconhecer aquilo como uma coisa sendo normal. Então, a gente tem que tentar fazer com que ela se pareça o mais normal possível. Isso são evoluções que a gente vai incrementando” (informação verbal).¹⁶⁷

“Otimizei para humanos o nosso antígeno. Porque aquele que foi testado em Bio-Manguinhos é a seqüência do vírus. Troquei a seqüência do vírus agora, para seqüência humana. A seqüência de aminoácidos finais é a mesma, mas numa célula humana ela vai ser muito mais bem produzida do que na célula viral, porque ela foi feita para ser expressa na célula humana” (informação verbal).¹⁶⁸

Assim, por meio do método de otimização desenvolvido, uma solução era concebida para o problema da potência da vacina. A seqüência otimizada foi, então, enviada a uma empresa estrangeira para síntese da vacina, a qual, retornando ao Aggeu, foi testada inicialmente por imunofluorescência e depois, em JHU, por citometria de fluxo (informação verbal),¹⁶⁹ quando

¹⁶⁵ E-mail do pesquisador médico.

¹⁶⁶ Entrevista com o biólogo molecular.

¹⁶⁷ Entrevista com o biólogo molecular.

¹⁶⁸ Entrevista com o biólogo molecular.

¹⁶⁹ Entrevista com o biólogo molecular

se viu que a expressão do antígeno em células humanas tinha aumentado 4,65 vezes (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2009).

A maior eficiência de expressão, por sua vez, provavelmente será acompanhada de um maior título de anticorpos neutralizantes, aumentando o potencial da vacina otimizada com relação ao número de doses e concentração de DNA em cada dose. Qualquer redução nesses parâmetros poderá ser de extrema importância para a diminuição dos custos envolvidos na produção da vacina (MARQUES; DHALIA, 2008).

Paralelamente aos testes da vacina otimizada, foi realizada uma outra modificação na mesma. Em razão de algumas seqüências de DNA contidas no vetor utilizado para a vacina não serem permitidas pelo FDA dos EUA para uso em humanos, foi subclonada a seqüência otimizada da vacina em um outro vetor para o qual não há restrição do FDA (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2009). Este novo vetor foi desenvolvido em pesquisa anterior em JHU com a participação do pesquisador médico Os avanços relacionados à otimização e ao uso do novo vetor, visaram criar condições não só para a vacina obter um bom resultado nos testes pré-clínicos com primatas não humanos, mas também já deixá-la em condições para ser usada nos ensaios clínicos visando sua aprovação pelos órgãos regulatórios do Brasil e, se for o caso, do mundo (informação verbal).¹⁷⁰

Com isso, estariam concluídas, pelo menos até o momento em que esta dissertação foi escrita, as atividades do passo da revisão crítica da invenção da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.

A nova abordagem

Com relação aos objetivos da idéia maior na qual estava inserida a invenção da vacina – qual seja, o estabelecimento de uma nova estratégia para desenvolvimento de vacinas em geral –, os primeiros passos foram dados, mas ainda há muito o que ser feito.

¹⁷⁰ Entrevista com o pesquisador médico.

“Colocamos a pedra fundamental dessa abordagem, [...] foi o trabalho que foi feito aqui, que está sendo conduzido aqui no Aggeu” (informação verbal).¹⁷¹

Apesar de não se ter chegado ao nível de compreensão necessário para o estabelecimento da nova estratégia, se evoluiu bastante. Além da pesquisa realizada com a vacina de DNA, em que se realizou a análise da resposta imune induzida em camundongos pela vacina de DNA e pela vacina convencional, houve um outro trabalho do LaViTE, também fruto do segundo *grant* do NIH, em que se caracterizou com muita distinção toda a resposta imunológica que a vacina 17DD induz em humanos. Outro grupo de pesquisa nos EUA também caracterizou funcionalmente outros aspectos da resposta imune à vacina de vírus vivo atenuado de febre amarela (informação verbal).¹⁷²

Caso se consiga evoluir a pesquisa da vacina de DNA contra a febre amarela para um estudo clínico em humano, será possível saber, de forma definitiva, se a formulação desenvolvida no CPqAM mimetiza as respostas da vacina de vírus vivo atenuado. Se isso for conseguido, o próximo passo seria tentar dissecar o vírus que induz todas essas respostas, definindo quais delas são necessárias – todas, só uma, ou algumas – para então descobrir quais os elementos essenciais do vírus para induzir uma imunidade protetora. A partir desse conhecimento, seria possível tentar identificar os elementos de outro vírus – como o da dengue, que é da mesma família – que sejam correspondentes àqueles da febre amarela, e com isso fazer uma vacina sintética para essa outra doença (informação verbal).¹⁷³

Assim, se por um lado, a vacina de DNA contra o vírus da febre amarela pode se tornar uma vacina ainda mais segura do que a 17DD, e revolucionar a estratégia de vacinação contra a febre amarela no Brasil e no mundo, por outro, as estratégias utilizadas para a sua construção podem servir de subsídio para o desenvolvimento de outras vacinas virais, principalmente contra outros flavivirus, como os da Encefalite Japonesa, Febre do Oeste do Nilo e Dengue (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2009).

¹⁷¹ Entrevista com o pesquisador médico.

¹⁷² Entrevista com o pesquisador médico.

¹⁷³ Entrevista com o pesquisador médico.

3.2.2 OS FLUXOS DE INFORMAÇÃO

Ao se descrever todo o processo da invenção e os eventos científicos e tecnológicos relacionados, fica muito clara a aplicabilidade ao caso do postulado mais geral da teoria da síntese cumulativa para o surgimento da novidade no pensamento e na ação (USHER, 1993). Realmente foi necessário um acúmulo de muitos itens individuais num período de tempo relativamente longo, para que a invenção se consumasse: desde a nova abordagem para o desenvolvimento de vacinas, formada a partir das experiências do pesquisador médico em meados da década de 90, até a otimização da seqüência genética da vacina, resultado do método elaborado pelo biólogo molecular no início do ano de 2008.

É curioso que talvez os dois elementos principais que marcaram, respectivamente, o início e o fechamento do processo inventivo, acima citados, estejam relacionados ao surgimento de itens individuais de novidade: no primeiro uma nova abordagem imaginada e no segundo um novo método desenvolvido. Possivelmente isso ocorre em razão desta invenção se referir a uma tecnologia inovadora em nível mundial – imunização genética –, cujo estabelecimento como tecnologia eficaz na área de vacinas representará uma invenção estratégica (USHER, 1993), ou, em outras palavras, um novo paradigma tecnológico (DOSI, 2006). Sendo assim, seria esperado que o seu processo de surgimento demandasse a síntese de vários itens de novidade (USHER, 1993).

Além desses dois elementos, ainda estão presentes no processo, como itens de novidade que requereram algum tipo de atividade inventiva por parte dos atores: o desenho dos “*primers*” e o vetor sem restrições do FDA. O surgimento de cada um desses quatro elementos de novidade envolveu atividades de solução de problemas, seguindo também os passos desde a percepção do problema até a revisão crítica (ver Quadros 5, 6 e 7). No entanto, normalmente a escala do problema foi menor que o da própria vacina de DNA.

Entre os itens de novidade relacionados à invenção, claro que não estão sendo considerados todos os elementos surgidos anteriormente e independentemente dos inventores da vacina de DNA contra febre amarela, tais como a descoberta do próprio genoma do vírus da febre amarela, a tecnologia LAMP, as vacinas de DNA, todas as descobertas básicas da biologia, e

as técnicas, equipamentos, softwares de bioinformática e insumos em geral utilizados, inventados em algum momento da história das ciências e da tecnologia. Se isso fosse levado em consideração, ficaria ainda mais claro o caráter cumulativo do processo social da invenção, e sua composição feita de atos de discernimento de diferentes graus de importância e em muitos níveis de percepção e pensamento, convergindo no decorrer do tempo em direção a sínteses massivas (USHER, 1993).

No caso da vacina de DNA contra a febre amarela, além dos itens de novidade antes mencionados, várias outras informações foram necessárias à percepção do problema, à preparação do palco (para a concepção da solução) e à revisão crítica. O Quadro 5 apresenta essas informações de forma esquemática.

Para a percepção do problema, foram necessárias as informações relacionadas a: nova abordagem para o desenvolvimento de vacinas; regiões de início e término da seqüência protéica do antígeno de outros vírus; região de fusão com LAMP em antígenos de outros flavivírus; seqüência protéica completa do vírus de febre amarela; e necessidade de 3 doses da vacina de DNA para o efeito de uma dose da 17DD – esta última na realidade ocorreu posteriormente, já no melhoramento da vacina. Com essas informações foi possível identificar padrões incompletos e insatisfatórios (USHER, 1993) no que se refere aos lugares onde se devia “cortar” a seqüência protéica do antígeno da febre amarela, e no que se refere à potência da vacina.

Para a preparação do palco, foram necessárias as informações relacionadas a: regiões inteiras da seqüência protéica do vírus de FA; aminoácidos de vírus que transportam o antígeno para os locais apropriados; alinhamento de seqüências de aminoácidos do vírus de FA; seqüências de aminoácidos preditas pelo banco de dados; sinais de transporte nos casos de outros vírus; forma de realizar a fusão com LAMP; método de otimização de genes; e seqüências genéticas da vacina otimizadas – sendo que as duas últimas ocorreram posteriormente, já no melhoramento da vacina. Com essas informações foi possível conceber uma solução ao problema: as seis primeiras, no que se refere à definição da proteína quimérica formada pelo antígeno de febre amarela fusionado a LAMP; e as duas últimas, no que se refere à construção da vacina otimizada.

Para a revisão crítica, foram necessárias as informações relacionadas a: “*primers*”; clone infeccioso com genoma do vírus da febre amarela; DNA da construção real ser igual ao definido “*in silico*”; vetor; construção estar expressando proteína adequadamente; a proteína sintetizada estar se dirigindo para o local desejado; protocolo de testes em modelo animal; kits de produção sem endotoxinas; testes em camundongos; a imunogenicidade da construção ser semelhante à da vacina 17DD; a construção realmente proteger contra o vírus em desafio letal; capacidade 4,65 vezes maior da vacina expressar o antígeno; e vetor sem restrições do FDA – sendo que as duas últimas ocorreram posteriormente, já no melhoramento da vacina. Com essas informações foi possível trabalhar a solução proposta em todo seu contexto e estudá-la de maneira crítica: as onze primeiras, no que se refere à produção e testes variados da vacina com LAMP selvagem; e as duas últimas no que se refere ao teste de expressão de proteínas da vacina otimizada.

É interessante notar que houve uma crescente quantidade de elementos necessários, conforme se avança na seqüência de passos da invenção – para percepção do problema foram cinco itens; para a preparação do palco foram oito itens; e para a revisão crítica foram 13 itens. De fato, isto é coerente com o tempo significativamente maior que se levou para realizar a revisão crítica, o qual se tornará ainda maior, se for levado em conta o período dos testes em primatas não humanos e testes clínicos, ainda não realizados. A inovação em saúde, e particularmente na área de drogas e vacinas, com suas características próprias que incluem a rígida e detalhadíssima avaliação da segurança e eficácia dos produtos, tende a fazer o passo de revisão crítica mais longo que os demais.

Por outro lado, um problema pode ser percebido em um dado momento e haver uma grande descontinuidade no tempo até que possa ocorrer a preparação do palco ou a síntese dos elementos necessários para sua solução (USHER, 1993). Apesar de não ter sido objeto deste estudo de caso, a pesquisa ocorrida no CPqAM visando desenvolver uma vacina para dengue, também usando a mesma estratégia de fusão do antígeno com LAMP, que se iniciou em 2004 (um ano antes da pesquisa da vacina de febre amarela) (CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES, 2005), e para a qual existe uma demanda social potencial muito maior que para a nova vacina contra febre amarela, ao que parece não proporcionou, até o momento presente, a devida preparação do palco (ou a necessária síntese dos elementos já disponíveis) para que se chegue a uma invenção bem sucedida. Isso também demonstra que o processo de

surgimento da novidade não pode ser entendido como uma seqüência de ações reflexas, ou mecanicamente determinado (USHER, 1993).

Neste sentido, o fato de haver um acúmulo de vários elementos que proporcionaram a invenção da vacina de DNA contra febre amarela, não quer dizer que os resultados finais do processo estavam implícitos *a priori* no conjunto total de possíveis relações, de modo que o desenvolvimento dessas potencialidades tenha sido apenas uma questão de tempo, e movido pela pressão da necessidade social. Se assim fosse, ficaria minimizado o papel do indivíduo, o que de fato não ocorreu neste caso, pois cada uma dessas informações, cada um dos elementos necessários à seqüência de passos da invenção, foi obtido mediante esforço e realização individuais.

Isto fica claro em várias situações, como: no estudo do biólogo molecular para dominar a disciplina da virologia e as características da febre amarela, assuntos que estavam fora de sua *expertise* na época; na definição da região de fusão com LAMP em outros flavivírus e de como fazê-la, uma das bases da invenção e fruto de anos de tentativas e erros do pesquisador médico em JHU; na busca por um “plano B” para conseguir o treinamento em otimização de genes nos EUA, após o curso ter sido cancelado, bem como na aprendizagem quase autodidata do software pelo biólogo molecular; e no estabelecimento de parcerias com Bio-Manguinhos e JHU para conseguirem alguns itens inexistentes no CPqAM para a revisão crítica da invenção, incluindo a realização dos testes da vacina em animais. Além desses, os itens de novidade elaborados pelos inventores e utilizados no processo, antes mencionados, também mostram bem a importância do esforço individual para a ocorrência da invenção.

A própria síntese dos elementos necessários à concepção da solução (elementos relacionados à preparação do palco), é uma demonstração maior do papel do indivíduo, na medida em que esta síntese ocorre mediante os atos de intuição dos inventores (USHER, 1993). Para isso, foi necessário unir informações de fontes diferentes, como mostra o Quadro 5: de livros didáticos, literatura científica, experiência em outras instituições, e análises e predições por meio de softwares e bancos de bioinformática.¹⁷⁴

¹⁷⁴ Cabe ressaltar a inclusão de duas fontes específicas de informação na análise da invenção da vacina, que não constavam da relação citada por Gibbons e Johnston: “parcerias”, e “análise e predição”. A primeira na realidade apenas englobou os diferentes tipos de instituição de pesquisa (universidade, instituto de tecnologia, etc.) e portanto, não é significativamente diferente das fontes usadas por Gibbons e Johnston. A segunda, entretanto,

Quanto à forma pela qual os dados sugeriram a solução do problema percebido, no passo da preparação do palco, houve atuação tanto da percepção direta quanto da construção imaginativa.

Por um lado, o conhecimento científico dos livros didáticos e da literatura científica fornecia as informações sobre os aminoácidos de outras viroses que transportavam o antígeno para os locais apropriados e os seus mínimos sinais de transporte. Da mesma forma, o conhecimento empírico da experiência do pesquisador médico em JHU fornecia informações sobre como fazer a fusão do antígeno com LAMP. Nestes casos teriam sido usadas construções imaginativas, a partir da aplicação daqueles conceitos e princípios gerais ao caso da febre amarela.

Por outro lado, as análises e predições realizadas pelos softwares e bancos de dados de bioinformática proporcionavam tanto a visualização das regiões inteiras das seqüências protéicas do vírus da febre amarela, quanto a checagem da correspondência das seqüências de aminoácidos da febre amarela depois do alinhamento com as seqüências preditas pelo banco de dados SPI. Nesses casos, teria sido usada a percepção direta dos dados.

No Quadro 6, foi feito um esboço das informações necessárias a cada passo da criação da nova abordagem para o desenvolvimento de vacinas, feita pelo pesquisador médico. Neste caso, parece que os dados da preparação do palco sugeriram a solução por meio de construção imaginativa apenas, na medida em que estes se referiram aos estudos de vacina para esquistossomose com base no modelo da cercaria irradiada, e à abordagem da Imunômica aplicada a vacinas. No entanto, este Quadro foi incluído na dissertação apenas a título de ilustração da metodologia, pois na realidade faltam dados necessários para uma análise adequada.

No Quadro 7 foi feito um esboço das informações necessárias a cada passo da criação do método de otimização de genes, feita pelo biólogo molecular. Neste caso, parece que os dados da preparação do palco sugeriram a solução tanto por meio de construção imaginativa como

tem caráter diferente das citadas por aqueles autores, pois o componente de “predição” dos softwares de bioinformática não se encaixam nas categorias existentes e justificam a criação desta nova fonte específica.

por percepção direta. Os conhecimentos de Biologia adquiridos durante a formação educacional do inventor com certeza estariam possibilitando o uso da construção imaginativa. Já as informações sobre o uso do software foram obtidas tanto por meio do Manual e do representante comercial – um tipo de conhecimento empírico que possibilita o uso de construções imaginativas –, como também pelas tentativas e erros no uso do próprio software – o que incluiria o uso de percepção direta.

Voltando ao assunto da criação da nova abordagem para o desenvolvimento de vacinas, se esta obtiver sucesso em sua revisão crítica, poderá se constituir em uma verdadeira invenção estratégica (USHER, 1993), ou novo paradigma tecnológico (DOSI, 2006). Esta novidade teria sido pautada na percepção da inadequação de um padrão de pensamento e ação que foi sancionado pela tradição por um período tão longo que a maioria não questiona sua adequação (USHER, 1993): a convencional testagem de todo tipo de antígenos candidatos a vacina em modelos animais, buscando de uma forma muito pragmática os seus efeitos protetores (GREGERSEN, 2004). Mas para a revisão crítica da solução concebida serão essenciais vários elementos de novidade, parte dos quais já surgiram, principalmente com as pesquisas do LaViTE no CPqAM. Mas vários outros elementos precisam ainda serem realizados, conforme indicado no Quadro 6.

É temerário realizar uma análise quantitativa das informações necessárias ao surgimento da novidade no pensamento e na ação, por alguns motivos. Primeiro, pelas dificuldades inerentes à identificação das “unidades de informação” que serão consideradas, apesar de alguns autores terem reportado que obtiveram um relativo sucesso na utilização dessa metodologia (GIBBONS; JOHNSTON, 1974). Em segundo lugar, porque uma informação pode ser muito mais importante que uma outra, e se não forem estabelecidos “pesos” diferenciados, o resultado da análise poderá ficar comprometido. Alguns autores têm tentado dividir as informações em unidades de tal forma que estas tenham importâncias comparáveis (GIBBONS; JOHNSTON, 1974).

De forma não sistemática, este último procedimento foi tentado para a lista do conteúdo das informações nos Quadros 5, 6 e 7. Assim, apesar de haver muitas limitações para uma análise quantitativa confiável, um fator atenuador do problema é o fato de que foi feita anteriormente a descrição do processo inventivo com base nas entrevistas semi-estruturadas com os

inventores, e com isso é possível avaliar em que medida os resultados quantitativos da análise estão coerentes com as informações qualitativas da descrição. Outra função dos Quadros é proporcionar uma visualização mais fácil e uma síntese de todo o fluxo de informações que foi necessário para a invenção.

Para a análise das fontes de informações, uma primeira ressalva deve ser feita: independente do quantitativo da fonte geral de informação classificada como “pessoal” e das fontes específicas classificadas como “educação” e “experiência em outra instituição”, estas não podem ser subestimadas. O conhecimento sobre os métodos e técnicas de pesquisa, subjacente ao processo de aquisição e produção de informações, não foi incluído nos Quadros como conteúdo de informação, pois foi considerado um tipo de informação apenas indiretamente relacionada às sínteses realizadas para cada passo da invenção. Esse tipo de conhecimento normalmente já estava na posse dos inventores antes do início do processo inventivo, pois foi desenvolvido na sua formação educacional ou experiência profissional prévia. Portanto, se essas informações indiretamente necessárias forem consideradas, as fontes de informação pessoais apareceriam na análise quantitativa com um papel muito mais destacado no transcorrer de todos os passos do processo inventivo.

No que se refere ao Quadro 6, como dito anteriormente, faltam alguns dados para que se possa fazer uma análise adequada. Com os dados existentes, de acordo com este Quadro, as fontes gerais das informações necessárias à criação da nova abordagem para o desenvolvimento de vacinas foram: 4 vezes as pessoais, 2 vezes as externas e 1 vez as internas. No entanto, se retirarmos da análise o passo de revisão crítica, restariam apenas fontes de informação pessoais, significando fontes específicas de educação.

De acordo com o Quadro 7, no que se refere às fontes gerais das informações necessárias à criação do método de otimização de genes, as fontes externas estiveram presentes 4 vezes, as fontes pessoais 2 vezes e as fontes internas 2 vezes. Quanto às fontes específicas, houve uma pulverização entre experiência nessa instituição, literatura comercial (internet), manual, representante comercial, educação, análise e predição, análise e experimentação e parceria. É interessante notar que se for retirado o passo da revisão crítica, houve apenas fontes pessoais e externas para as informações necessárias à percepção do problema e preparação do palco para a solução.

De acordo com o Quadro 5, no que se refere às fontes gerais das informações necessárias à invenção da vacina de DNA, as fontes pessoais estiveram presentes 7 vezes, as fontes internas ocorreram 10 vezes e as fontes externas 12 vezes. Quanto às fontes específicas, a literatura científica esteve presente 3 vezes, a experiência em outras instituições ocorreu 4 vezes, a novidade ocorreu 4 vezes, a experiência nessa instituição ocorreu 1 vez, a análise e experimentação ocorreu 5 vezes, a parceria ocorreu 8 vezes (parte das vezes significando análise e experimentação externa), análise e predição (softwares de bioinformática) ocorreu 4 vezes, e livro didático ocorreu 1 vez. É interessante notar a presença de itens de novidade em todos os 3 passos da invenção, o que seria uma característica da invenção estratégica (USHER, 1993).

Ao se relacionar o quantitativo das fontes para cada um dos três passos da invenção analisados, o resultado foi: 1) Na percepção do problema, as fontes gerais foram: 4 vezes as pessoais, e 1 vez as externas. Sendo que a literatura científica e a experiência em outras instituições foram as fontes específicas mais utilizadas; 2) Na preparação do palco, as fontes gerais foram: 4 vezes as internas, 3 vezes as externas e 1 vez as pessoais. Sendo que a análise e predição (softwares de bioinformática) foi a fonte específica mais utilizada; 3) Na revisão crítica, as fontes gerais foram: 8 vezes as externas, 6 vezes as internas e 2 vezes as pessoais. Sendo que a parceria e a análise e experimentação foram as mais utilizadas.

É possível fazer algumas inferências a partir da análise do Quadro e dos resultados acima:

- a) Vê-se que para iniciar o processo de invenção, foi decisiva a existência de pessoa com um conhecimento prévio capaz de levar à percepção de um problema; ou seja, à definição de objetivos de pesquisa que conduziram à invenção. Esse conhecimento prévio provinha da experiência profissional em outra instituição (no caso, em instituição estrangeira);
- b) Vê-se que para a concepção da solução foi necessário possuir internamente à instituição a capacidade de gerar dados, mediante o uso de softwares de bioinformática para análises e predições. Junto a isso existiu a capacidade de obter informações científicas produzidas externamente para serem sintetizadas aos dados da bioinformática;

- c) Vê-se que para a revisão crítica, foi necessário realizar parcerias para adquirir alguns insumos e realizar experimentos não existentes internamente, mas isso ocorreu de forma equilibrada em relação à capacidade interna de realização de análises e experimentações e à capacidade pessoal de invenção de alguns insumos necessários.

Assim, de uma forma geral, os dados quantitativos calculados a partir dos Quadros 5, 6 e 7 estão coerentes com as ênfases manifestadas pelos dados qualitativos do texto descrevendo as pesquisas relacionadas à invenção, os quais foram coletados em entrevistas e documentos.

Passos da invenção	Conteúdo das informações	Fontes gerais de informação	Fontes específicas de informação
Percepção do problema	1. Nova abordagem para o desenvolvimento de vacinas. (i) 2. Regiões de início e término da seqüência protéica do antígeno de outros vírus. 3. Região de fusão com LAMP em antígenos de outros flavivírus. 4. Seqüência protéica do vírus da febre amarela. 5. Vacina de DNA necessita de 3 doses e não uma como a 17DD.(ii)	1. Pessoal. 2. Pessoal. 3. Pessoal. 4. Externa. 5. Pessoal.	1. Novidade. 2. Literatura científica. Experiência em outras instituições. 3. Experiência em outras instituições. 4. Literatura científica. 5. Experiência nessa instituição.
Preparação do palco	1. Regiões inteiras da seqüência protéica do vírus de FA. 2. Aminoácidos de outros vírus que transportam o antígeno para os locais apropriados. 3. Alinhamento de seqüências de aminoácidos do vírus de FA. 4. Seqüências de aminoácidos preditas pelo banco de dados. 5. Sinais de transporte nos casos de outros vírus. 6. Forma de realizar a fusão com LAMP. 7. Método de otimização de genes.(iii) 8. Seqüências genéticas da vacina otimizadas	1. Interna. 2. Externa. 3. Interna. 4. Externa. 5. Externa. 6. Pessoal. 7. Interna. 8. Interna.	1. Análise e predição. 2. Livros didáticos. 3. Análise e predição. 4. Análise e predição. 5. Literatura científica. 6. Experiência em outras instituições. 7. Novidade. 8. Análise e predição.
Revisão crítica	1. Primers.(iv) 2. Clone infeccioso com genoma do vírus da febre amarela. 3. DNA da construção real é igual ao definido “in silico”. 4. Vetor. 5. Construção está expressando proteína adequadamente. 6. A proteína sintetizada está se dirigindo para o local desejado. 7. Protocolo de testes em modelo animal. 8. Kits de produção. 9. Testes em camundongos. 10. A imunogenicidade da construção é semelhante à vacina 17DD. 11. A construção realmente protege contra o vírus em desafio letal. 12. Capacidade 4,65 vezes maior da vacina expressar o antígeno. 13. Vetor sem restrições do FDA.(v)	1. Interna. 2. Externa. 3. Interna. 4. Externa. 5. Interna. 6. Interna. 7. Externa/ Pessoal. 8. Externa. 9. Externa 10. Interna/Externa. 11. Externa. 12. Interna/externa. 13. Pessoal.	1. Novidade. 2. Parceria. 3. Análise e experimentação. 4. Parceria. 5. Análise e experimentação. 6. Análise e experimentação. 7. Parceria/Experiência em outras instituições. 8. Parceria. 9. Parcerias. 10. Análise e experimentação/ Parceria. 11. Parceria. 12. Análise e experimentação/ Parceria. 13. Novidade.

Quadro 5 – Informações necessárias à invenção da Vacina de DNA

Fonte: Elaborado pelo autor

Notas:

- (i) A nova abordagem para o desenvolvimento de vacinas é um elemento de novidade, cujo surgimento seguiu passos específicos (ver Quadro 2).
- (ii) Esta informação foi fruto de elemento de novidade representado pelos resultados iniciais da pesquisa da vacina de DNA contra febre amarela.
- (iii) O método de otimização de genes é um elemento de novidade, cujo surgimento seguiu passos específicos (ver Quadro 3).
- (iv) Os primers são um elemento de novidade, cujo surgimento seguiu passos específicos.
- (v) Elemento de novidade surgido em pesquisa anterior em JHU com a participação do pesquisador médico.

Passos da invenção	Conteúdo das informações	Fontes gerais de informação	Fontes específicas de informação
Percepção do problema	1. Doenças sem vacinas eficazes. 2. Lacunas no conhecimento científico sobre os mecanismos de proteção dessas doenças. 3. Paradigma dominante de desenvolvimento de vacinas por tentativa e erro. 4. Fracasso da comunidade científica em desenvolver vacinas para essas doenças.	1. Pessoal. 2. 3. Pessoal. 4. Pessoal.	1. Educação. 2. 3. Educação 4.
Preparação do palco	1. Estudos de vacina para esquistossomose com base no modelo da cercaria irradiada. 2. Imunômica.	1. Pessoal. 2.	1. Educação. 2.
Revisão crítica	1. Conhecer os mecanismos de proteção de uma vacina eficaz existente. 2. Construir vacina de DNA que mimetize as propriedades daquela vacina em animais. 3. <i>Idem, em humanos.</i> 4. <i>Identificar os locais do vírus que induzem a proteção.</i> 5. <i>Construir uma vacina de DNA a partir da anterior, que funcione para outra doença que ainda não tem vacina.</i>	1. Interna /Externa. 2. Interna. 3. ? 4. ? 5. ?	1. Novidade e Literatura científica. 2. Novidade. 3. <i>Novidade.</i> 4. <i>Novidade.</i> 5. <i>Novidade.</i>

Quadro 6 – Informações necessárias à criação da nova abordagem

Fonte: Elaborado pelo autor

Notas:

(i) Elemento de novidade, surgido com a pesquisa de identificação de epitopos e anticorpos de febre amarela em humanos e a pesquisa da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela em camundongos (ver outro quadro) – ambas realizadas no CPqAM. E literatura científica relacionada a pesquisa de outro grupo.

(ii) Elemento de novidade, surgido com a pesquisa da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela; realizada no CPqAM.

(iii) Pesquisa ainda não realizada.

(iv) *Idem.*

(v) *Idem.*

Passos da invenção	Conteúdo das informações	Fontes gerais de informação	Fontes específicas das informação
Percepção do problema	1. Sequências genéticas e quimeras selvagens. 2. Identificação de empresa vendedora do software. 3. Generalidades sobre operação do software.	1. Pessoal. 2. Externa. 2. Externa.	1. Experiência nessa instituição. 2. Literatura comercial (internet). 3. Manual.
Preparação do palco	1. Operação do software de otimização de genes. 2. Conhecimentos de Biologia.	1. Externa. 2. Pessoal.	1. Manual. Representante comercial. 2. Educação.
Revisão crítica	1. Otimizações de genes para o CPqAM e JHU com software. 2. Genes com capacidade aumentada de expressão de proteínas.	1. Interna. 2. Interna/Externa	1. Análise e predição. 2. Análise e experimentação/ Parceria

Quadro 7 – Informações necessárias à criação do método de otimização

Fonte: Elaborado pelo autor

3.3 A MATRIZ DE COMPETÊNCIAS

Apesar da invenção da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela ser entendida como um produto final da instituição de pesquisa, no sistema de inovação como um todo ela representa apenas um primeiro momento do processo de mudança técnica. Assim, para saber como realizar a tradução desta tecnologia em um novo produto para uso clínico, foi feita uma análise das competências necessárias para inovação em vacinas, o que resultou na construção de uma ferramenta de visualização na forma de matriz.

Integrando os enfoques

Apesar da literatura sobre as competências necessárias ao processo de inovação tecnológica em saúde muitas vezes utilizar conceitos ou enfoques diferentes, as diversas abordagens na realidade são geralmente compatíveis. Às vezes são complementares – por enfatizarem diferentes aspectos do fenômeno –, outras vezes são convergentes – por concordarem sobre os mesmos aspectos, mas a partir de diferentes ângulos.

Ao analisarmos os conceitos de componentes da inovação em saúde conforme Mahoney e Morel e as funções listadas por Greco e conceituadas por diversos autores – conforme exposto em outra parte deste trabalho –, vemos que essas funções na realidade estão – todas elas – relacionadas àqueles componentes. Na verdade, cada uma das funções está ligada a apenas um dos componentes, possibilitando, assim, o agrupamento das funções de acordo com o componente a que estão ligadas.

O Quadro 8 mostra, então, o conjunto de funções que cada um dos componentes da inovação em saúde envolve.

COMPONENTES	FUNÇÕES
Capacidade de pesquisa e desenvolvimento	Pesquisa
	Desenvolvimento
	Desenvolvimento clínico
Capacidade de fabricação	Industrialização
	Produção
Desenvolvimento de sistemas de distribuição (mercados)	Marketing estratégico
	Unidades de negócio
Ambiente regulatório	Propriedade intelectual e desenvolvimento de negócios
	Assuntos regulatórios

Quadro 8 – Relação entre componentes e funções

Fonte: Elaborado pelo autor

Para melhor caracterizar os diversos aspectos de algumas das funções, cabe subdividi-las, utilizando: as atividades de desenvolvimento e de fabricação de vacinas descritas por Gregersen (2004) como subtipos das funções de Desenvolvimento e Produção; os tipos de mercados de vacinas descritos em Greco (2004) como subtipos das Unidades de Negócio; e os processos regulatórios de aprovação e registro de vacinas específicos destes tipos de mercados descritos por Greco, como subtipos da função de Assuntos Regulatórios. Além disso, foi dividida em duas a função de Propriedade Intelectual e Desenvolvimento de Negócios. No Quadro 9 estão as funções subdivididas.

FUNÇÃO	SUBDIVISÕES
Desenvolvimento	Desenvolvimento da formulação
	Estabelecimento de bancos de células/microrganismos
	Desenvolvimento do processo
	Desenvolvimento analítico
	Desenvolvimento de sistemas e testes biológicos
Unidades de negócio	Negócios no mercado público nacional
	Negócios no mercado “donor”
	Negócios no mercado comercial
Produção	Upstream process
	Downstream processing
	Formulação e envase
Propriedade intelectual e desenvolvimento de negócios	Propriedade intelectual
	Desenvolvimento de negócios
Assuntos regulatórios	Assuntos regulatórios no País
	Certificação pela OMS
	Registros no Exterior

Quadro 9 – Funções subdivididas

Fonte: Elaborado pelo autor

No Quadro 10 está a lista de todas as funções (subdivididas ou não) conforme o componente a que estão relacionadas.

COMPONENTES	FUNÇÕES
Capacidade de pesquisa e desenvolvimento	Pesquisa da vacina candidata
	Pesquisa e desenvolvimento da formulação
	Desenvolvimento do processo
	Estabelecimento de bancos de células/ microorganismos
	Desenvolvimento analítico
	Desenvolvimento de sistemas e testes biológicos
	Desenvolvimento clínico
Capacidade de fabricação	Industrialização
	Upstream process
	Downstream processing
	Formulação e envase
Desenvolvimento de sistemas de distribuição	Marketing estratégico
	Negócios no mercado público interno
	Negócios no mercado “donor”
	Negócios no mercado comercial
Ambiente regulatório	Propriedade intelectual
	Desenvolvimento de negócios
	Assuntos regulatórios no País
	Certificação pela OMS
	Registros no Exterior

Quadro 10 – Componentes e funções

Fonte: Elaborado pelo autor

Quanto às etapas do processo de inovação em vacinas, optou-se por usar a classificação de Homma (2003) e complementá-la com algumas etapas indicadas por Greco (2004) e Bomtempo e Baetas (2005). A intenção foi apresentar as etapas de forma que cobrissem o amplo espectro de atividades e momentos envolvidos no desenvolvimento de uma vacina, desde sua idéia inicial até a disseminação de seu uso clínico. No entanto, como dito em outra parte do trabalho, deve-se fazer a ressalva de que o processo da inovação não segue de forma rígida uma representação linear-sequencial, as fronteiras entre as etapas são fluidas e algumas das etapas podem se sobrepor a outras (BOMTEMPO; BAETAS, 2005; GELIJNS, 1990;).

Dito isto, as etapas da inovação em vacinas foram identificadas como: Pesquisa básica; Descoberta/invenção; Estudos de pré-desenvolvimento; Estudos pré-clínicos; Vacina experimental para estudos clínicos; Estudos clínicos de fase I: segurança; Estudos clínicos de fase II: imunogenicidade e reatogenicidade; Preparação de lotes para estudos clínicos de fase III; Estudos clínicos de fase III: eficácia; Registro da vacina; Fabricação; Fornecimento e

Estudos da fase IV/pós-comercialização. Gelijns (1990) faz uma divisão esquemática do processo de inovação na medicina mediante três tipos de “fluxos”: pesquisa, desenvolvimento e difusão. Assim, as etapas foram agrupadas segundo esses “fluxos”, conforme Quadro 11.

FLUXOS	ETAPAS
Pesquisa	Pesquisa básica; Descoberta/invenção; Estudos de pré-desenvolvimento.
Desenvolvimento	Estudos pré-clínicos; Vacina experimental para estudos clínicos; Estudos clínicos de fase I; Estudos clínicos de fase II; Preparação de lotes para estudos clínicos de fase III; Estudos clínicos de fase III.
Difusão	Registro da vacina; Fabricação; Fornecimento e Pós-comercialização.

Quadro 11 – Grupos de etapas

Fonte: Elaborado pelo autor

Relacionando etapas a funções

Com base na revisão bibliográfica realizada e exposta em outra parte deste trabalho, foi possível identificar em quais etapas do processo de inovação em vacinas está atuando cada uma das funções subdivididas acima identificadas. O Quadro 12 apresenta o resultado dessa análise. Cabe ressaltar que as funções de propriedade intelectual, “*upstream process*”, “*downstream processing*”, formulação e envase, negócios no mercado público interno, negócios no mercado “*donor*”, negócios no mercado comercial, e coordenação/integração, continuam a atuar mesmo após a etapa de estudos clínicos de fase IV/pós-comercialização.

FUNÇÃO	ETAPAS
Pesquisa da vacina candidata	Pesquisa básica; Invenção; Pré-desenvolvimento; Estudo pré-clínico; Vacina experimental; Estudo clínico de fase I.
Pesquisa e desenv. da formulação	Invenção; Pré-desenvolvimento; Estudo pré-clínico; Vacina experimental; Estudo clínico de fase I; Estudo clínico de fase II; Lotes para fase III.
Desenvolvimento do processo	Pré-desenvolvimento; Estudo pré-clínico; Vacina experimental; Estudo clínico de fase I; Estudo clínico fase II; Lotes para fase III.
Desenvolvimento analítico	Pré-desenvolvimento; Estudo pré-clínico; Vacina experimental; Estudo clínico de fase I; Estudo clínico fase II; Lotes para fase III.
Desenv. de sistemas e testes biológicos	Pré-desenvolvimento; Estudo pré-clínico; Vacina experimental; Estudo clínico de fase I; Estudo clínico fase II; Lotes para fase III.
Estabelec. de Banco de células/microorganismos	Estudos pré-clínicos; Vacina experimental.
Desenvolvimento clínico	Estudo clínico de fase I; Estudo clínico de fase II; Lotes para fase III; Estudo clínico de fase III.
Propriedade intelectual	Invenção; Pré-desenvolvimento; Estudo pré-clínico; Vacina experimental; Estudo clínico de fase I; Estudo clínico de fase II; Lotes para fase III; Estudo clínico de fase III; Registro da vacina; Fabricação; Fornecimento; Pós-comercialização.

Quadro 12 – Etapas em que cada função está presente (continua)

Fonte: Elaborado pelo autor

Desenvolvimento de negócios	Pré-desenvolvimento; Estudo pré-clínico; Vacina experimental; Estudo clínico de fase I; Estudo clínico de fase II; Lotes para fase III; Estudo clínico de fase III.
Assuntos regulatórios	Estudo pré-clínico; Vacina experimental; Estudo clínico de fase I; Estudo clínico de fase II; Lotes para fase III; Estudo clínico de fase III; Registro da vacina; Fabricação; Fornecimento; Pós-comercialização.
Certificação pela OMS	Registro da vacina; Fabricação; Fornecimento; Pós-comercialização.
Registros no Exterior	Registro da vacina; Fabricação; Fornecimento; Pós-comercialização.
Upstream process	Estudo pré-clínico; Vacina experimental; Lotes para fase III; Estudo clínico de fase III; Registro da vacina; Fabricação; Fornecimento; Pós-comercialização.
Downstream processing	Estudo pré-clínico; Vacina experimental; Lotes para fase III; Estudo clínico de fase III; Registro da vacina; Fabricação; Fornecimento; Pós-comercialização.
Formulação e envase	Estudo pré-clínico; Vacina experimental; Lotes para fase III; Estudo clínico de fase III; Registro da vacina; Fabricação; Fornecimento; Pós-comercialização.
Industrialização	Estudo clínico de fase II; Lotes para fase III; Estudo clínico de fase III.
Marketing estratégico	Pesquisa básica; Invenção; Pré-desenvolvimento; Estudo pré-clínico; Vacina experimental; Estudo clínico de fase I; Estudo clínico de fase II; Lotes para fase III; Estudo clínico de fase III; Registro da vacina.
Negócios no mercado público interno	Estudo clínico de fase II; Lotes para fase III; Estudo clínico de fase III; Registro da vacina; Fabricação; Fornecimento; Pós-comercialização.
Negócios no mercado “donor”	Estudo clínico de fase II; Lotes para fase III; Estudo clínico de fase III; Registro da vacina; Fabricação; Fornecimento; Pós-comercialização.
Negócios no mercado comercial	Estudo clínico de fase II; Lotes para fase III; Estudo clínico de fase III; Registro da vacina; Fabricação; Fornecimento; Pós-comercialização.

Quadro 12 – Etapas em que cada função está presente (conclusão)

Fonte: Elaborado pelo autor

A matriz

A partir da idéia contida na figura apresentada por Greco (2004), que relaciona etapas a funções no processo de pesquisa-lançamento de vacinas – mencionada em outra parte deste trabalho –, construiu-se uma matriz que facilita a identificação das competências necessárias ao processo de inovação em vacinas. Isso foi feito mediante: a) o agrupamento das funções conforme o componente a elas relacionado (Quadro 10); b) a ordenação cronológica das etapas e seu agrupamento conforme o fluxo (Quadro 11); e c) a identificação das etapas em que atuam cada uma das funções (Quadro 12). A matriz da Figura 10, portanto, integra os conceitos de componentes, funções, etapas e fluxos do processo de inovação em vacinas.

A visualização do gráfico permite verificar o alto grau de sobreposição de funções em determinadas etapas do processo, o que implica na necessidade de ações relacionadas à

função de “Coordenação” (TEECE, 2005). Esta também é a conclusão a que chega Homma (1999, p. 97), em seu trabalho sobre gestão de projetos de P&D em biotecnologia:

[...] é necessário ter uma coordenação muito capaz para o empreendimento, de tal forma a supervisionar, monitorar, acompanhar as diferentes áreas envolvidas e fazer o necessário para que as atividades interdependentes, que não estejam sendo desenvolvidas adequadamente, não venham a prejudicar o desenvolvimento geral do projeto.

A função de Coordenação envolve a execução de atividades de cooperação/coordenação/integração, tanto internas como externas à organização (TEECE, 2005). Uma das diferenças entre a coordenação externa e a coordenação interna, é que na primeira não se pode recorrer à hierarquia para realizar a ação. As aptidões coordenativas parecem ter um impacto significativo nas variáveis de desempenho, como custos, qualidade do desenvolvimento e prazos de execução (TEECE, 2005). As competências ligadas à coordenação externa têm sido chamadas, muitas vezes, de “competências relacionais”, significando a capacidade de se relacionar com outras organizações (SWAN, 2007; QUENTAL; SALLES-FILHO, 2006).

A variedade das funções presentes na Figura 10 faz com que as ações de coordenação sejam necessárias, em maior ou menor grau, durante todo o processo de inovação em vacinas, razão pela qual a função que consta abaixo de todas as demais na Figura, de forma destacada, é a de Coordenação/integração. Na representação gráfica desta função, o aspecto de “coordenação” – responsável por nortear o projeto em direção à inovação – estaria representado pela seta na direção horizontal, que parte das etapas iniciais da pesquisa em direção às próximas etapas, até alcançar as etapas finais de difusão. Já o aspecto de “integração” – responsável por garantir o exercício da multidisciplinaridade dentro do projeto – estaria representado pelas setas na direção vertical, que apontam para as várias funções atuantes em cada etapa.

Quanto à coordenação externa mais especificamente, e a partir dos conceitos das funções e atividades de autores mencionados em outra parte deste trabalho, identifica-se a presença importante de competências relacionais nas funções de Desenvolvimento de Negócios, Desenvolvimento Clínico e Unidades de Negócio. Esta última função também necessita de competências de integração interna, na medida em que envolve a ação de um grupo multidisciplinar.

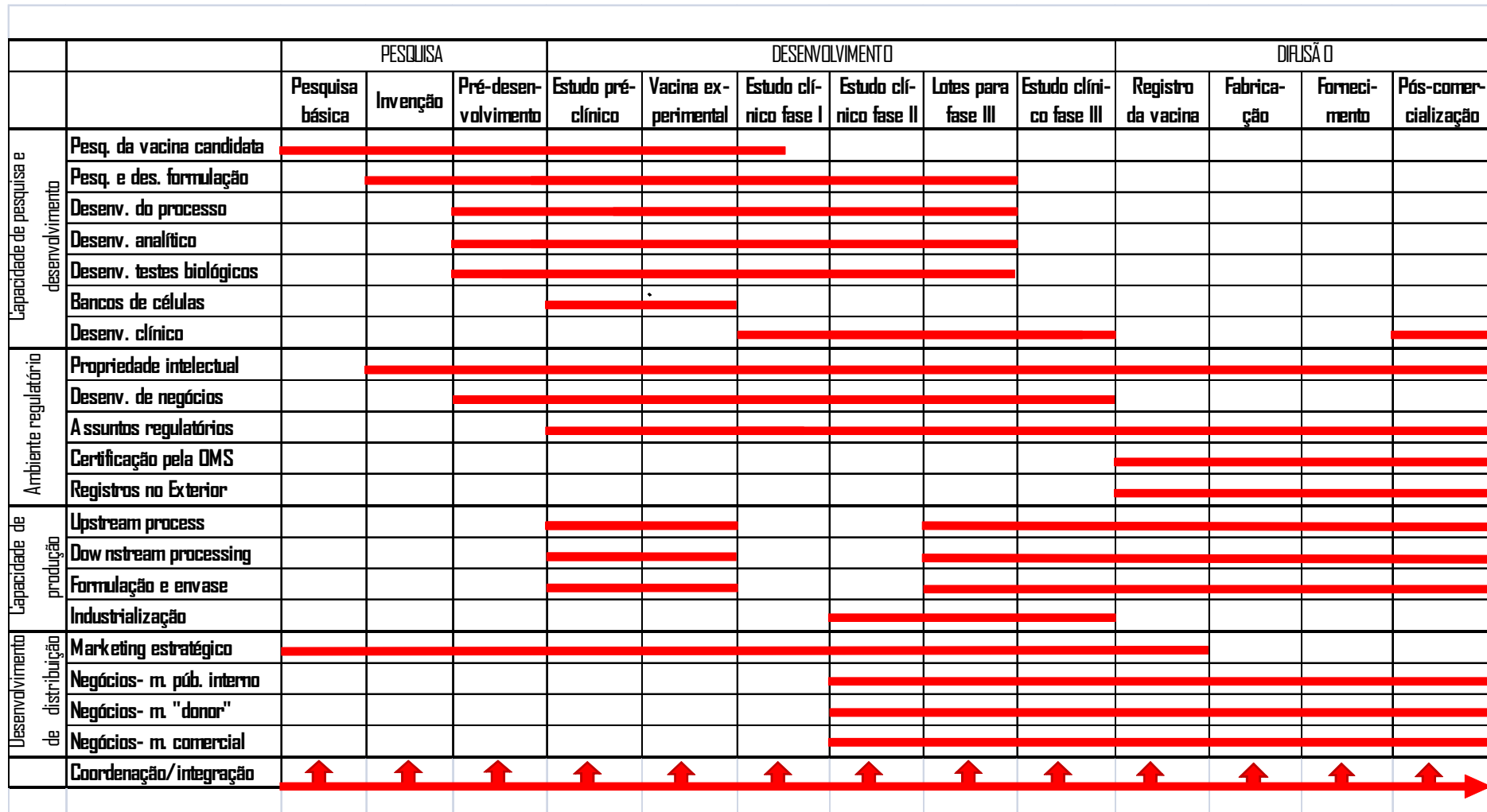


Figura 10 – Etapas, componentes e funções da inovação em vacinas
 Fonte: Elaborado pelo autor

Análise

A matriz possibilita a identificação das funções presentes em cada uma das etapas:

1. Na etapa de pesquisa básica, estão presentes as funções de Pesquisa da Vacina Candidata e Marketing Estratégico;
2. Na etapa de invenção, estão presentes as funções de Pesquisa da Vacina Candidata, Pesquisa e Desenvolvimento da Formulação, Propriedade Intelectual e Marketing Estratégico;
3. Na etapa de Pré-Desenvolvimento, estão presentes as funções de Pesquisa da Vacina Candidata, P&D da Formulação, Desenvolvimento do Processo, Desenvolvimento Analítico, Desenvolvimento de Sistemas e Testes Biológicos, Propriedade Intelectual, Desenvolvimento de Negócios, e Marketing Estratégico;
4. Na etapa de Estudos Pré-Clínicos, estão presentes as funções de Pesquisa da Vacina Candidata, P&D da Formulação, Desenvolvimento do Processo, Desenvolvimento Analítico, Desenvolvimento de Sistemas e Testes Biológicos, Estabelecimento de Bancos de Células e Microorganismos, Propriedade Intelectual, Desenvolvimento de Negócios, Assuntos Regulatórios, Upstream Process, Downstream Processing, Formulação e Envase, e Marketing Estratégico;
5. Na etapa de Vacina Experimental para Estudos Clínicos, continuam presentes as funções de Pesquisa da Vacina Candidata, P&D da Formulação, Desenvolvimento do Processo, Desenvolvimento Analítico, Desenvolvimento de Sistemas e Testes Biológicos, Estabelecimento de Bancos de Células e Microorganismos, Propriedade Intelectual, Desenvolvimento de Negócios, Assuntos Regulatórios, Upstream Process, Downstream Processing, Formulação e Envase, e Marketing Estratégico;
6. Na etapa de Estudos Clínicos de Fase I, estão presentes as funções de Pesquisa da Vacina Candidata, P&D da Formulação, Desenvolvimento do Processo, Desenvolvimento Analítico, Desenvolvimento de Sistemas e Testes Biológicos, Desenvolvimento Clínico, Propriedade Intelectual, Desenvolvimento de Negócios, Assuntos Regulatórios, e Marketing Estratégico;
7. Na etapa de Estudos Clínicos de Fase II, estão presentes as funções de P&D da Formulação, Desenvolvimento do Processo, Desenvolvimento Analítico, Desenvolvimento de Sistemas e Testes Biológicos, Desenvolvimento Clínico,

- Propriedade Intelectual, Desenvolvimento de Negócios, Assuntos Regulatórios, Industrialização, Marketing Estratégico, Negócios no Mercado Público Nacional, Negócios no Mercado “Donor”, e Negócios no Mercado Comercial;
8. Na etapa de Preparação dos Lotes para Estudos Clínicos de Fase III, estão presentes as funções de P&D da Formulação, Desenvolvimento do Processo, Desenvolvimento Analítico, Desenvolvimento de Sistemas e Testes Biológicos, Desenvolvimento Clínico, Propriedade Intelectual, Desenvolvimento de Negócios, Assuntos Regulatórios, Upstream Process, Downstream Processing, Formulação e Envase, Industrialização, Marketing Estratégico, Negócios no Mercado Público Nacional, Negócios no Mercado “Donor”, e Negócios no Mercado Comercial;
 9. Na etapa de Estudos Clínicos de Fase III, estão presentes as funções de Desenvolvimento Clínico, Propriedade Intelectual, Desenvolvimento de Negócios, Assuntos Regulatórios, Upstream Process, Downstream Processing, Formulação e Envase, Industrialização, Marketing Estratégico, Negócios no Mercado Público Nacional, Negócios no Mercado “Donor”, e Negócios no Mercado Comercial;
 10. Na etapa de Registro da Vacina, estão presentes as funções de Propriedade Intelectual, Assuntos Regulatórios, Certificação da Vacina pela OMS, Registros da Vacina no Exterior, Upstream Process, Downstream Processing, Formulação e Envase, Marketing Estratégico, Negócios no Mercado Público Nacional, Negócios no Mercado “Donor”, e Negócios no Mercado Comercial;
 11. Na etapa de Fabricação, estão presentes as funções de Propriedade Intelectual, Assuntos Regulatórios, Certificação da Vacina pela OMS, Registros da Vacina no Exterior, Upstream Process, Downstream Processing, Formulação e Envase, Negócios no Mercado Público Nacional, Negócios no Mercado “Donor”, e Negócios no Mercado Comercial;
 12. Na etapa de Fornecimento, continuam presentes as funções de Propriedade Intelectual, Assuntos Regulatórios, Certificação da Vacina pela OMS, Registros da Vacina no Exterior, Upstream Process, Downstream Processing, Formulação e Envase, Negócios no Mercado Público Nacional, Negócios no Mercado “Donor”, e Negócios no Mercado Comercial;
 13. Na etapa de Estudos Clínicos de Fase IV/Pós-Comercialização, estão presentes as funções de Desenvolvimento Clínico, Propriedade Intelectual, Assuntos Regulatórios, Certificação da Vacina pela OMS, Registros da Vacina no Exterior, Upstream Process,

Downstream Processing, Formulação e Envase, Negócios no Mercado Público Nacional, Negócios no Mercado “*Donor*”, e Negócios no Mercado Comercial.

Na Figura 10 também identifica-se as etapas do processo de inovação em vacinas em que estão presentes os componentes da inovação em saúde, a partir da atuação de cada conjunto de funções relacionado a cada componente:

- a) O componente “Capacidade de Pesquisa e Desenvolvimento” está presente desde a etapa de Pesquisa Básica até a etapa de Preparação de Lotes para Fase III (fluxos de Pesquisa e Desenvolvimento);
- b) O componente “Ambiente Regulatório” está presente desde a etapa de Descoberta/Invenção até a etapa de Estudos Clínicos de Fase IV/Pós-Comercialização (fluxos de Pesquisa, Desenvolvimento e Difusão);
- c) O componente “Capacidade de Produção” está presente desde a etapa de Estudos Pré-Clínicos até a etapa de Estudos Clínicos de Fase IV/Pós-Comercialização (fluxos de Desenvolvimento e Difusão);
- d) O componente “Desenvolvimento de Sistemas de Distribuição/Mercados” está presente desde a etapa de Pesquisa Básica até a etapa de Estudos Clínicos de Fase IV/Pós-Comercialização (fluxos de Pesquisa, Desenvolvimento e Difusão).

Assim, com exceção do componente Capacidade de Produção, todos os demais estão presentes em todos os fluxos, o que ilustra e reforça a afirmativa de Mahoney e Morel (2006), de que o sucesso no desenvolvimento e introdução de novas tecnologias requer que se pense de forma articulada todos os seus componentes.

No entanto, a descrição das etapas, atividades e funções feita em outra parte deste trabalho, como também a representação gráfica da matriz da Figura 10, deixam claro que o desenvolvimento de uma nova vacina envolve um número tão grande de atividades e especialidades, que é improvável que possa ser realizado por uma só instituição. Mais uma vez, essa é também a conclusão a que chega Homma (1999, p. 97), de que há “necessidade de contar com parceiros tecnológicos, pois dificilmente, em uma única instituição, se dispõe de grupos de peritos em todas as áreas envolvidas”. Assim, justifica-se a observação empírica de

que há uma “divisão do trabalho” nos projetos de inovação em biotecnologia (ARORA; GAMBARDELLA, 1995).

Portanto, a realização desse tipo de projeto reúne um vasto leque de atores e instituições em diferentes áreas (tanto dentro do projeto, como externos a ele – por exemplo, os órgãos regulatórios), os quais têm diferentes graus de envolvimento e diferentes quantidades de poder para facilitar ou atrapalhar o seu desenvolvimento. Por isso, é necessário haver uma variedade de habilidades relacionais, cuja relevância primária é administrar a interação da organização (LAMPEL, 2006).

Uma outra forma de apresentar a matriz é seguindo-se uma ordem cronológica da atuação das funções. Na Figura 11, de cima para baixo, são listadas as funções seguindo a ordem pela qual iniciam a atuar no processo de inovação:

1. As primeiras funções a atuarem no processo são as de Marketing Estratégico e Pesquisa da Vacina Candidata, iniciando na etapa de Pesquisa Básica;
2. Depois, as funções de Pesquisa e Desenv. da Formulação e Propriedade Intelectual, iniciando na etapa de Descoberta/Invenção;
3. Depois, as funções de Desenv. de Negócios, Desenv. do Processo, Desenv. Analítico, e Desenv. de Sistemas/Testes Biológicos, iniciando na etapa de Estudos Pré-Clínicos;
4. Depois, as funções de Assuntos Regulatórios no País, Estabelecimento de Bancos de Células/Microorganismos, Upstream Process, Downstream Processing, e Formulação e Envase, iniciando na etapa de Estudos Pré-Clínicos;
5. Depois, a função de Desenv. Clínico, iniciando na etapa de Estudos Clínicos de Fase I;
6. Depois, as funções de Industrialização, Negócios no Mercado Público Interno, Negócios no Mercado “Donor”, e Negócios no Mercado Comercial, iniciando na etapa de Estudos Clínicos de Fase II;
7. E finalmente, as funções de Certificação da Vacina pela OMS e Registros da Vacina no Exterior, iniciando na etapa de Registro da Vacina.

Assim, a Figura 11 possibilita uma melhor visualização do acréscimo de funções no desenrolar do processo. Da mesma forma, possibilita também a visualização da finalização do papel das funções, à medida que avança o projeto:

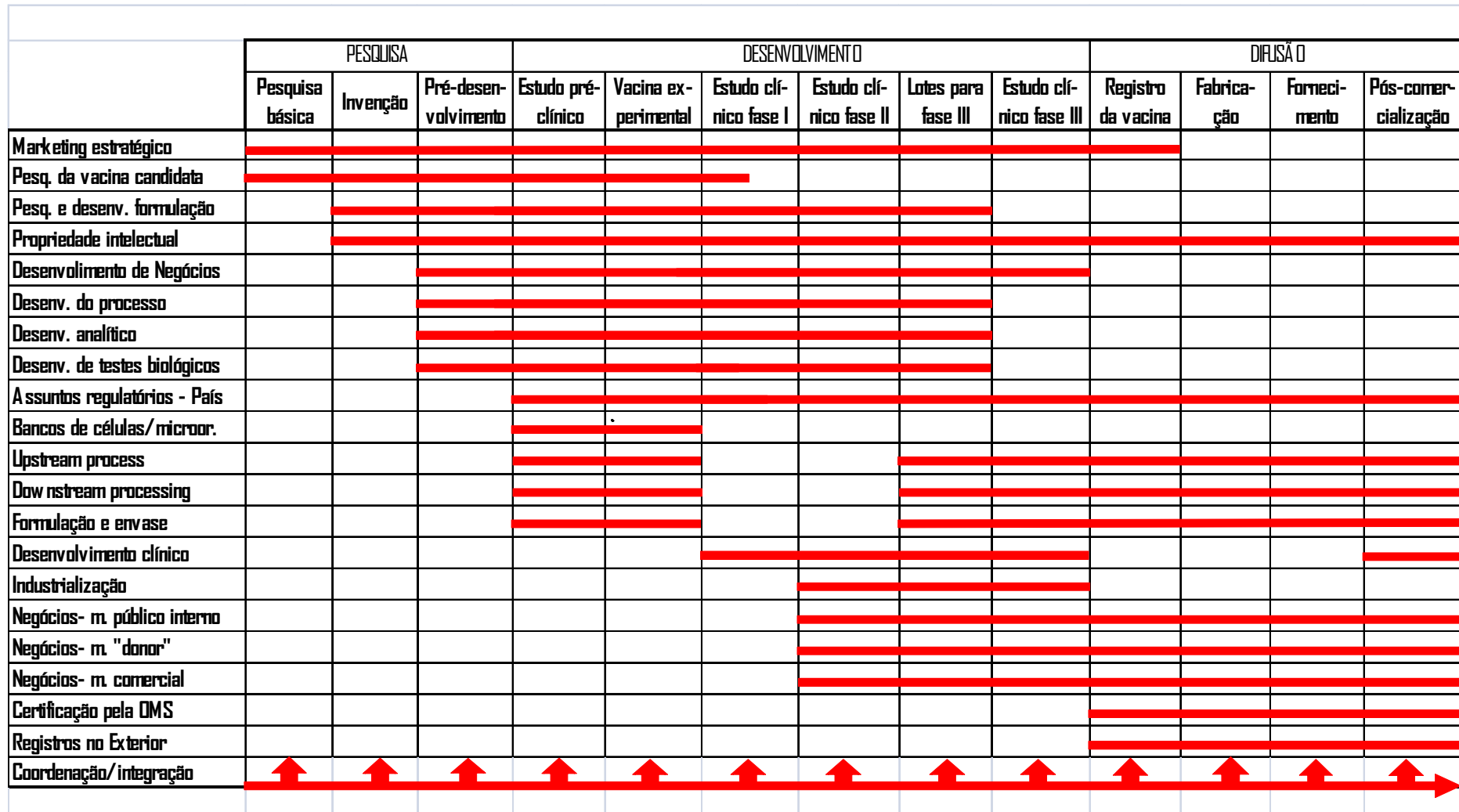


Figura 11 – Funções da inovação em vacinas em ordem cronológica
 Fonte: Elaborado pelo autor

1. A primeira função a finalizar o seu papel no processo é a de Estabelecimento de Banco de Células/Microorganismos, após a etapa de Vacina Experimental para Estudos Clínicos.¹⁷⁵
2. Em seguida, é a função de Pesquisa da Vacina Candidata que finaliza seu papel, na etapa de Estudos Clínicos de Fase I.
3. Em seguida, são as funções de Pesquisa e Desenvolvimento da Formulação, Desenvolvimento de Negócios, Desenvolvimento do Processo, Desenvolvimento Analítico, e Desenvolvimento de Sistemas e Testes Biológicos, que finalizam seus papéis, após a etapa de Preparação de Lotes para a Fase III.
4. Em seguida, são as funções de Desenvolvimento Clínico e Industrialização, que finalizam seus papéis, após a etapa de Estudos Clínicos de Fase III.
5. Em seguida, é a função de Marketing Estratégico que finaliza seu papel, após a etapa de Registro da Vacina.
6. Em seguida, são as funções de Assuntos Regulatórios no País, Desenvolvimento Clínico, Certificação pela OMS, e Registros no Exterior, que finalizam seus papéis, após a etapa de Estudos Clínicos de Fase IV/Pós-Comercialização.
7. As funções de Propriedade Intelectual, Upstream Process, Downstream Processing, Formulação e Envase, Negócios no Mercado Público Interno, Negócios no Mercado “Donor”, e Negócios no Mercado Comercial, continuam a atuar após a etapa de Estudos Clínicos de Fase IV/Pós-Comercialização. Isso está representado na figura pela linha vertical pontilhada no lado direito da coluna referente a esta etapa.

As retroalimentações

Como esclarecido anteriormente, o processo de inovação em geral e na área de saúde em particular, não pode ser entendido como uma seqüência linear de etapas. Assim, também há que se relativizar o entendimento sobre a ordem na qual as funções atuam no processo, exposta na Figura 11. Para se ter uma visão mais dinâmica do processo de inovação em vacinas é adequado incluir na representação gráfica “*feedback loops*”, ou setas de retroalimentação, representando a possibilidade deste tipo de movimento no decorrer do processo.

¹⁷⁵ Isso não quer dizer que a manutenção dos bancos de células/microorganismos será finalizada – pelo contrário, iniciam a partir daí. Apenas o seu “estabelecimento” deve ter sido concluído até esse momento.

Como descrito em outra parte deste trabalho, autores como Kline e Rosenberg (1986), Gelijns (1990) e Galler (2008) apresentam modelos gráficos com setas de retroalimentação ligando etapas do processo inovador. Na Figura 12 fez-se uma adaptação desses modelos ao caso do processo de inovação em vacinas.

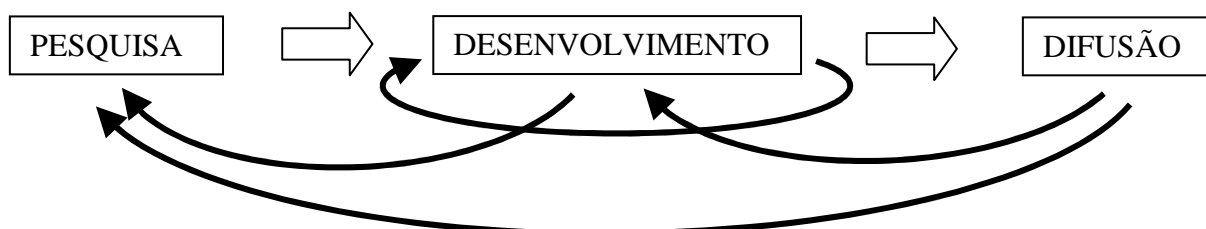


Figura 12 – Retroalimentações no processo de inovação em vacinas
Fonte: Elaborado pelo autor

Assim, a Figura 12 ilustra de forma simplificada os processos de retroalimentação que podem ocorrer durante as etapas da inovação em vacinas. As setas largas indicam a “cadeia central da inovação” – usando a expressão de Kline e Rosenberg (1986) – ligando as etapas dos fluxos de Pesquisa, Desenvolvimento e Difusão na ordem apresentada na Matriz das Figuras 10 e 11. As demais setas indicam as possíveis retroalimentações presentes no processo: partindo de etapas no fluxo da Difusão em direção a etapas nos fluxos de Desenvolvimento e de Pesquisa, e partindo de etapas no fluxo de Desenvolvimento em direção a etapas anteriores no próprio fluxo de Desenvolvimento ou a etapas no fluxo de Pesquisa.

Competências necessárias às próximas etapas do projeto

O projeto da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela encontra-se, neste momento, claramente na etapa de Estudos Pré-Clínicos. Isto significa que, “*grosso modo*”, o projeto já passou pelas etapas do fluxo de Pesquisa e está entrando nas etapas do fluxo de Desenvolvimento. As três próximas etapas seriam, então, os Estudos Pré-Clínicos, a Vacina Experimental para Estudos Clínicos, e os Estudos Clínicos de Fase I (Figura 10).

Caso o projeto obtiver êxito nessas três etapas seguintes, chegar-se-ia ao que se pode chamar de um “ponto de inflexão”. Este seria um momento em que poderia ser dado início à função de industrialização, bem como a várias funções do componente “desenvolvimento de sistemas de distribuição e mercados” (Figura 10), o que lançaria o projeto a um novo patamar de

importância, envolvendo outra escala de investimento. Assim, a presente análise das competências necessárias às próximas etapas do projeto se concentrou nas três primeiras do fluxo de Desenvolvimento, sem as quais não se chegará ao mencionado “ponto de inflexão”.

Na etapa de Estudos Pré-Clínicos, o nível de complexidade das competências exigidas, representado pela quantidade de funções envolvidas, aumenta significativamente. De oito funções atuantes na etapa de Pré-Desenvolvimento, passa-se para treze na nova etapa (Figura 11). Isto também implica em maiores exigências sobre a função de Coordenação/Integração.

Assim, além das áreas de Marketing Estratégico, Pesquisa da Vacina Candidata, Pesquisa e Desenvolvimento da Formulação, Propriedade Intelectual, Desenvolvimento do Processo, Desenvolvimento de Negócios, Desenvolvimento Analítico, e Desenvolvimento de Sistemas/Testes Biológicos, já presentes em etapas anteriores, passam a ser necessárias competências nas áreas de Assuntos Regulatórios no País, Upstream Process, Downstream Processing, e Formulação e Envase. A entrada dessas novas funções representa uma maior atuação dos componentes “capacidade de pesquisa e desenvolvimento” e “assuntos regulatórios”, bem como o início da atuação do componente “capacidade de produção” (Figuras 10 e 11).

Na etapa imediatamente posterior, de Vacina Experimental para Estudos Clínicos, permanecem as mesmas funções atuantes anteriormente. A etapa seguinte é a de Estudos Clínicos de Fase I, em que a complexidade em termos de quantidade de funções envolvidas diminui (de treze para dez, segundo Figura 10). Na realidade, esta redução da quantidade de funções não significa menores exigências sobre a função de Coordenação/Integração, pois o início da atuação da função de Desenvolvimento Clínico leva a uma necessidade de aumento das competências relacionais no projeto, como visto em outra parte deste trabalho.¹⁷⁶

Por fim, cabe lembrar que nessas três etapas do desenvolvimento da vacina é possível que seja necessário utilizar competências relacionadas a etapas “anteriores” do processo, o que caracterizaria a ocorrência de processos de retroalimentação, como ilustrado na Figura 12.

¹⁷⁶ Para uma descrição do conteúdo de todas as funções citadas, ver a seção de referencial teórico deste trabalho.

3.4 A CAPACITAÇÃO NACIONAL

Pontos fortes e fracos

O Brasil apresenta algumas peculiaridades e elementos que favorecem a inovação no setor de vacinas (BAETAS; QUENTAL; BOMTEMPO, 2007; CASTANHAR; BARONE; MOTTA, 2005; GADELHA, 2003; HOMMA, 2009; QUENTAL; SALLES FILHO, 2006; REZAIIE et al., 2008; SANTOS; PASCOA; ROSSI, 2003; TEMPORÃO; GADELHA, 2007):

- a) Uma significativa capacidade de produção de vacinas (uma das maiores no âmbito dos países em desenvolvimento);
- b) Significativa experiência em formulação e envase de vacinas, bem como em controle de qualidade do produto final;
- c) Experiência acumulada em transferência (apropriação) de tecnologias maduras na área de vacinas e no aprimoramento desses produtos e processos;
- d) Experiência no processo de certificação internacional (junto à Organização Mundial da Saúde - OMS) e estrutura de gestão da qualidade na produção de vacinas;¹⁷⁷
- e) Experiência de patenteamento de resultados de pesquisa pelas instituições científicas e tecnológicas e legislação patentária em concordância com o acordo TRIPS;
- f) Uma massa crítica de pesquisadores atuantes em vacinologia, além de forte capacidade científica na área das ciências da saúde, incluindo pesquisa clínica;
- g) Boas condições para execução de estudos clínicos: bons médicos, escolas e estruturas médicas; sistema público de saúde, favorecendo o recrutamento e acompanhamento dos pacientes; população quase virgem de tratamentos medicamentosos; e normas éticas de padrão internacional;
- h) Criação de “*expertise*” na exportação de vacinas para o mercado “*donor*”, via organismos internacionais.¹⁷⁸
- i) Um dos maiores mercados mundiais internos para vacinas, tendo em vista sua população e a infraestrutura e cobertura de vacinação;

¹⁷⁷ As vacinas nacionais contra febre amarela e meningite AC conseguiram pré-qualificação junto à Organização Mundial da Saúde em 2001 e 2007, respectivamente, e as autoridades regulatórias brasileiras para garantia de qualidade de produtos para a saúde pública – ANVISA e INCQS – têm sido fortalecidas (HOMMA, 2009).

¹⁷⁸ As vacinas contra febre amarela e meningite AC já são exportadas para mais de 60 países (HOMMA, 2009).

- j) Um alto poder de indução por parte do Estado, via compras governamentais, as quais garantem a demanda por vacinas de todos os produtores nacionais;
- k) A definição de prioridades pelo Governo Federal, no que se refere ao desenvolvimento de produtos na área da saúde.¹⁷⁹
- l) Disponibilidade crescente de recursos de agências públicas para financiar a inovação e o desenvolvimento de novos insumos de saúde, bem como a industrialização e a modernização do setor;¹⁸⁰
- m) Legislações como a Lei do Bem (de incentivos fiscais) e a Lei de Inovação, incentivando o investimento privado em P&D, a colaboração entre instituições científicas e o setor produtivo, e as parcerias público-privadas;
- n) Uma boa situação econômica, com taxa de câmbio estável e baixa inflação, proporcionando uma atmosfera favorável ao crescimento contínuo do setor de biotecnologia em saúde.

Por outro lado, de acordo com a literatura consultada (BAETAS; QUENTAL; BOMTEMPO, 2007; BOMTEMPO; BAETAS, 2005; BUSS, 2005; CASTANHAR; BARONE; MOTTA, 2005; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2005; HOMMA, 2003; PASCOA; ROSSI, 2003; QUENTAL; SALLES FILHO, 2006; REZAIE et al., 2008; SANTOS; GADELHA, 2005; TEMPORÃO; GADELHA, 2007; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010), além de experiência do autor na área de gestão tecnológica, há algumas habilidades, experiências e esforços necessários ao processo de inovação em vacinas, que são escassas ou inexistentes no Brasil. São elas:

- a) Acesso da indústria nacional de vacinas às fontes externas de inovação, sobretudo via contratação de P&D no exterior, transferência e licenciamento de tecnologia das instituições científicas e tecnológicas para a indústria, e estruturação de redes;¹⁸¹
- b) Marketing e valoração de tecnologias, bem como negociação e gestão de alianças para desenvolvimento de produto, por parte das instituições científicas e tecnológicas;

¹⁷⁹ Portaria do Ministério da Saúde no. 978 de 16/05/2008 (BRASIL, 2008).

¹⁸⁰ As principais agências em nível nacional são o Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) e a Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), que possuem programas de capital de risco, e até mesmo financiamentos não reembolsáveis (a “fundo perdido”), para empresas e instituições de pesquisa. (Sites: www.bndes.gov.br e www.finep.gov.br). Entretanto, uma grave limitação de alguns programas é a proibição de pagamentos no exterior, mesmo quando no Brasil ainda não há algumas competências necessárias à inovação (REZAIE, 2008).

¹⁸¹ No ano de 2009 foi incluído no acordo entre Fiocruz e GlaxoSmithKline a realização de P&D conjunta na área de imunobiológicos.

- c) Envolvimento dos setores público e privado nacional no desenvolvimento e fornecimento de novos produtos na área da saúde, inclusive mediante parcerias público-privadas;¹⁸²
- d) Colaboração em P&D entre as empresas nacionais do setor biotecnológico, e entre estas e instituições estrangeiras;¹⁸³
- e) Sistemática de planejamento estratégico e operacional, avaliação de projetos tecnológicos e de investimento, e controle de custos da inovação e produção, por parte dos produtores nacionais de vacinas;¹⁸⁴
- f) Biotério nível de biossegurança 3 com primatas não humanos em condições SPF, e legislação que permita o ensaio de desafio letal nesses animais;¹⁸⁵
- g) Laboratório para realização de testes de toxicidade e biodistribuição de DNA em condições de BPL;
- h) Serviço de desenvolvimento analítico para vacinas de DNA;
- i) Serviço de banco de células em condições de BPF para vacinas de DNA;
- j) Planta de protótipos em condições de BPF, para produção de lotes piloto;
- k) Infraestrutura para estudos de escalonamento de produção e de formulação, incluindo planta-piloto e capacitação em engenharia de processos biotecnológicos;¹⁸⁶
- l) Capacitação médica e de desenvolvimento de metodologias analíticas para execução de estudos clínicos de fase I;
- m) Desenho do protocolo de pesquisa clínica e análise dos resultados;
- n) Articulação da rede de prestação de serviços de saúde (incluindo o SUS) com as indústrias e as instituições científicas e tecnológicas, visando ao desenvolvimento de produtos, processos e métodos;
- o) Empresa produtora de DNA em condições de BPF;

¹⁸² No ano de 2009, de forma pioneira, foram realizadas várias parcerias público-privadas para a produção nacional de medicamentos de interesse do Ministério da Saúde e até então importados; no entanto, esses produtos ainda não representarão inovações em nível mundial, mas imitações feitas no País. Outro fato significativo tem sido o financiamento público de P&D privada por meio das subvenções econômicas da FINEP.

¹⁸³ Há alguns casos pontuais, como a colaboração entre Bio-Manguinhos e o Instituto Butantan.

¹⁸⁴ O Tecpar, um dos laboratórios produtores, é o que apresenta uma condição mais sofisticada quanto ao controle de custos. A nova metodologia de gestão de projetos de Bio-Manguinhos também objetiva um melhor controle dos custos.

¹⁸⁵ Quanto a este item, está em fase de construção o Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS), da Fiocruz, que poderá preencher, pelo menos em parte, essa lacuna.

¹⁸⁶ Quanto a este item, está em fase de construção a Planta de Protótipos de Bio-Manguinhos (Fiocruz), que poderá preencher essa lacuna para vários produtos, mas não necessariamente para o caso de vacinas de DNA.

- p) Autonomia dos produtores nacionais de vacinas para contratação de pessoal e flexibilidade para realização de compras e contratação de serviços, incluindo aquisição de insumos certificados;¹⁸⁷
- q) Atendimento às exigências regulatórias do mercado comercial externo;
- r) Dimensão de marketing estratégico nos produtores nacionais de vacinas, incluindo atividades de análise sistemática da epidemiologia de doenças, atividades de prospecção mercadológica e tecnológica, identificação de oportunidades de mercado, e estudos de viabilidade técnico-econômica de produtos em desenvolvimento;
- s) Dimensão de comercialização nos produtores nacionais de vacinas, inclusive mediante a exploração de oportunidades no mercado interno privado e mercado externo de vacinas.¹⁸⁸

Ainda sobre as fragilidades nacionais, é útil observar a conclusão do estudo de Bomtempo e Baetas (2005, p. 243), sobre a capacitação para o desenvolvimento de vacinas no Brasil:

Na tentativa de convergir estas conclusões para um ponto focal, apontaríamos a falta de coordenação dos projetos na forma de projetos de inovação como principal problema a ser atacado no esforço de tornar a nossa 'potencialidade para inovar' em inovações efetivas. De fato, muitos projetos de pesquisa não parecem estar inseridos em redes de cooperação ou sob uma forma de coordenação que lhes dê rumo no que se refere à inovação final.

Neste sentido, Temporão e Gadelha (2007) mencionam a deficiência da indústria nacional de vacinas na área de gestão da inovação, e Baetas, Quental e Bomtempo (2007) identificam nessa indústria um incipiente exercício da multidisciplinaridade. Deste modo, deve ser incluído mais este item à lista de atividades problemáticas no Brasil na área de vacinas: Coordenação para a inovação e exercício de multidisciplinaridade.¹⁸⁹

¹⁸⁷ Pelo seu estatuto jurídico, necessitam de concurso público autorizado pelo executivo federal e de rígido processo licitatório que pode ensejar questionamentos judiciais que levam inclusive à paralisação de obras, como ocorreu recentemente com o CDTS da Fiocruz.

¹⁸⁸ Essas dimensões são prejudicadas pelo fato dos produtores terem o seu foco no mercado interno público, e por ser o governo o único comprador, definindo preço e quantidade dos produtos demandados (CASTANHAR, 2007). Além disso, restrições legais dificultam a atividade de exportação dos produtores públicos (GADELHA, 2007).

¹⁸⁹ Alguns avanços parecem ter ocorrido em Bio-Manguinhos, mediante a implantação de estrutura e metodologia para gestão de projetos de P&D, o que ampliou a integração e sinergia entre as diferentes áreas da instituição voltadas ao desenvolvimento tecnológico (BRUM; QUENTAL, 2007). O Programa de Desenvolvimento Tecnológico de Insumos em Saúde (PDTIS) da Fiocruz também representa uma tentativa neste sentido.

Baetas (2007) conclui o seu diagnóstico da indústria brasileira de vacinas constatando que a mesma encontra-se na transição entre a fase de imitação duplicativa e a fase de imitação criativa, possuindo uma capacidade incipiente para esta última, segundo a classificação de Kim (KIM; NELSON, 2005).¹⁹⁰

Conforme ressaltado por Rezaie (2008), outras deficiências presentes nas organizações públicas brasileiras podem impactar negativamente o andamento de projetos biotecnológicos: lentidão no exame dos pedidos de patente pelas autoridades nacionais; lentidão na aprovação de estudos clínicos pelos órgãos de ética na pesquisa; e falta de experiência das autoridades regulatórias com o processo de desenvolvimento e fabricação de produtos.

Outro aspecto organizacional relevante no setor de vacinas diz respeito ao modelo de gestão dos produtores públicos. A esse respeito, a falta de flexibilidade administrativa inerente ao formato jurídico de instituição pública traz limitações na sua gestão (CASTANHAR; BARONE; MOTTA, 2005).¹⁹¹

Funções e etapas afetadas

No entanto, para a análise de uma inovação tecnológica individual, é útil saber a maneira pela qual essas deficiências se manifestam no nível do projeto (SWAN, 2007). Para alcançar esse objetivo, foram identificadas as funções relacionadas aos itens deficientes, e as etapas do processo de inovação nas quais esses itens são necessários.

- a) Acesso da indústria nacional de vacinas às fontes externas de inovação, sobretudo via: contratação de P&D no exterior, transferência e licenciamento de tecnologia das instituições científicas e tecnológicas para a indústria, e estruturação de redes.

Item relacionado à função de desenvolvimento de negócios, e necessário às etapas desde o pré-desenvolvimento até os estudos clínicos de fase III.

¹⁹⁰ A primeira fase da industrialização seria a de imitação duplicativa, caracterizada pela simples capacidade de produzir; a segunda fase seria a de imitação criativa, caracterizada pela capacidade de aperfeiçoamento das tecnologias; e a terceira fase seria a da inovação, caracterizada pela capacidade de desenvolver produtos e processos radicalmente novos (KIM; NELSON, 2005).

¹⁹¹ A saída para essas instituições tem sido a utilização de fundações de apoio de direito privado para intermediar algumas de suas ações (CASTANHAR, 2005). A Fiocruz está neste momento passando pelo processo de Congresso Interno, em que uma das propostas é a mudança do seu modelo de gestão e personalidade jurídica.

- b) Atividades de marketing e valoração de tecnologias, bem como negociação e gestão de alianças estratégicas para desenvolvimento de produto, por parte das instituições científicas e tecnológicas.

Itens relacionados à função de desenvolvimento de negócios e necessários às etapas desde o pré-desenvolvimento até os estudos clínicos de fase III.

- c) Envolvimento dos setores público e privado nacional no desenvolvimento e fornecimento de novos produtos na área da saúde, inclusive mediante parcerias público-privadas.

Item relacionado às funções de desenvolvimento de negócios, marketing estratégico, negócios no mercado público interno, negócios no mercado “donor” e negócios no mercado comercial, e necessário às etapas desde o pré-desenvolvimento até o fornecimento.

- d) Colaboração em P&D entre as empresas nacionais do setor biotecnológico, e entre estas e instituições estrangeiras.

Item relacionado à função de desenvolvimento de negócios e necessário às etapas desde o pré-desenvolvimento até os estudos clínicos de fase III.

- e) Sistemática de planejamento estratégico e operacional, avaliação de projetos tecnológicos e de investimento, e controle de custos da inovação e produção, por parte dos produtores nacionais de vacinas.

Itens relacionados à função de marketing estratégico, “*upstream process*”, “*downstream processing*”, e formulação e envase, e necessários desde as etapas de pesquisa até a fabricação.

- f) Biotério nível de biossegurança 3 com primatas não humanos em condições SPF, e legislação que permita o ensaio de desafio letal nesses animais.

Itens relacionados às funções de desenvolvimento de sistemas e testes biológicos, e de assuntos regulatórios no País, e necessários à etapa de estudos pré-clínicos.

- g) Laboratório para realização de testes de toxicidade e biodistribuição de DNA em condições de BPL.

Item relacionado à função de desenvolvimento de sistemas e testes biológicos, desenvolvimento clínico e assuntos regulatórios no País, e necessário às etapas de estudos pré-clínicos e estudos clínicos de fase I.

- h) Serviço de desenvolvimento analítico para vacinas de DNA.

Item relacionado à função de desenvolvimento analítico e necessário às etapas desde os estudos pré-clínicos até a preparação dos lotes para estudos clínicos de fase III.

- i) Serviço de banco de células em condições de BPF para vacinas de DNA.

Item relacionado à função de estabelecimento de bancos de células/microorganismos e assuntos regulatórios no País, e necessário às etapas de estudos pré-clínicos e vacina experimental para uso clínico.

- j) Planta de protótipos em condições de BPF, para produção de lotes piloto.

Item relacionado à função de “*upstream process*”, “*downstream processing*”, formulação e envase, e assuntos regulatórios no País, e necessários à etapa de vacina experimental para uso clínico e preparação de lotes para estudos de fase III.

- k) Desenho do protocolo de pesquisa clínica e análise dos resultados.

Itens relacionados à função de desenvolvimento clínico e necessários às etapas de estudos clínicos de fases I, II e III.

- l) Capacitação médica e de desenvolvimento de metodologias analíticas para execução de estudos clínicos de fase I.

Itens relacionados à função de desenvolvimento clínico e necessários à etapa de estudos clínicos de fase I.

- m) Infra-estrutura para estudos de escalonamento de produção e de formulação, incluindo planta-piloto e capacitação em engenharia de processos biotecnológicos.

Item relacionado às funções de desenvolvimento de processo e desenvolvimento de formulação, e necessário às etapas de estudos clínicos de fase II e preparação dos lotes para a estudos de fase III.

- n) Relações orgânicas da rede de prestação de serviços de saúde com as indústrias e as instituições científicas e tecnológicas, visando ao desenvolvimento de produtos e processos.

Item relacionado às funções de desenvolvimento clínico e marketing estratégico, e necessário às etapas de invenção e estudos clínicos de fase I, II, III e IV.

- o) Empresa produtora de DNA em condições de BPF.

Item relacionado às funções de “*upstream process*”, “*downstream processing*” e assuntos regulatórios no País, e necessário à etapa de vacina experimental para uso clínico e às etapas a partir da preparação de lotes para estudos de fase III.

- p) Autonomia dos produtores nacionais de vacinas para contratação de pessoal e flexibilidade para realização de compras e contratação de serviços, incluindo aquisição de insumos certificados e obras de engenharia.

Itens relacionados às funções de industrialização e produção em geral, e necessários às etapas de estudos clínicos de fase II em diante.

q) Atendimento às exigências regulatórias do mercado comercial externo.

Item relacionado à função de registro da vacina no exterior e necessário às etapas a partir do registro da vacina.

r) Dimensão de marketing nos produtores nacionais de vacinas, inclusive mediante atividades de análise sistemática da epidemiologia de doenças e da potencial demanda do mercado, e a identificação de oportunidades de mercado.

Item relacionado à função de marketing estratégico e necessário às etapas desde a pesquisa básica até o registro da vacina.

s) Dimensão de comercialização nos produtores nacionais de vacinas, inclusive mediante a exploração de oportunidades no mercado interno privado e mercado externo de vacinas.

Item relacionado à função de negócios no mercado comercial e necessário às etapas a partir dos estudos clínicos de fase II.

t) Coordenação para a inovação e exercício de multidisciplinaridade.

Itens relacionados à função de coordenação/integração e necessários a todas as etapas de pesquisa, desenvolvimento e difusão.

Na Figura 13 são localizadas as lacunas e deficiências mais críticas na capacitação nacional para inovação em vacinas de DNA. As linhas pontilhadas indicam a ocorrência de fragilidade na função, em razão da escassez ou inexistência no Brasil de atividades, instalações ou competências essenciais a ela. Com exceção das fragilidades nas funções do componente “Capacidade de Produção” e na função de Desenvolvimento Analítico, específicas para o caso das vacinas de DNA, as lacunas nas demais funções são aplicáveis à inovação em vacinas em geral. Na Figura 14 as funções estão organizadas em ordem cronológica de atuação.¹⁹²

¹⁹² Mais uma vez lembrando a limitação dessa cronologia, haja vista a possibilidade de ocorrência de processos de retroalimentação, conforme explicado em outra parte desse trabalho.

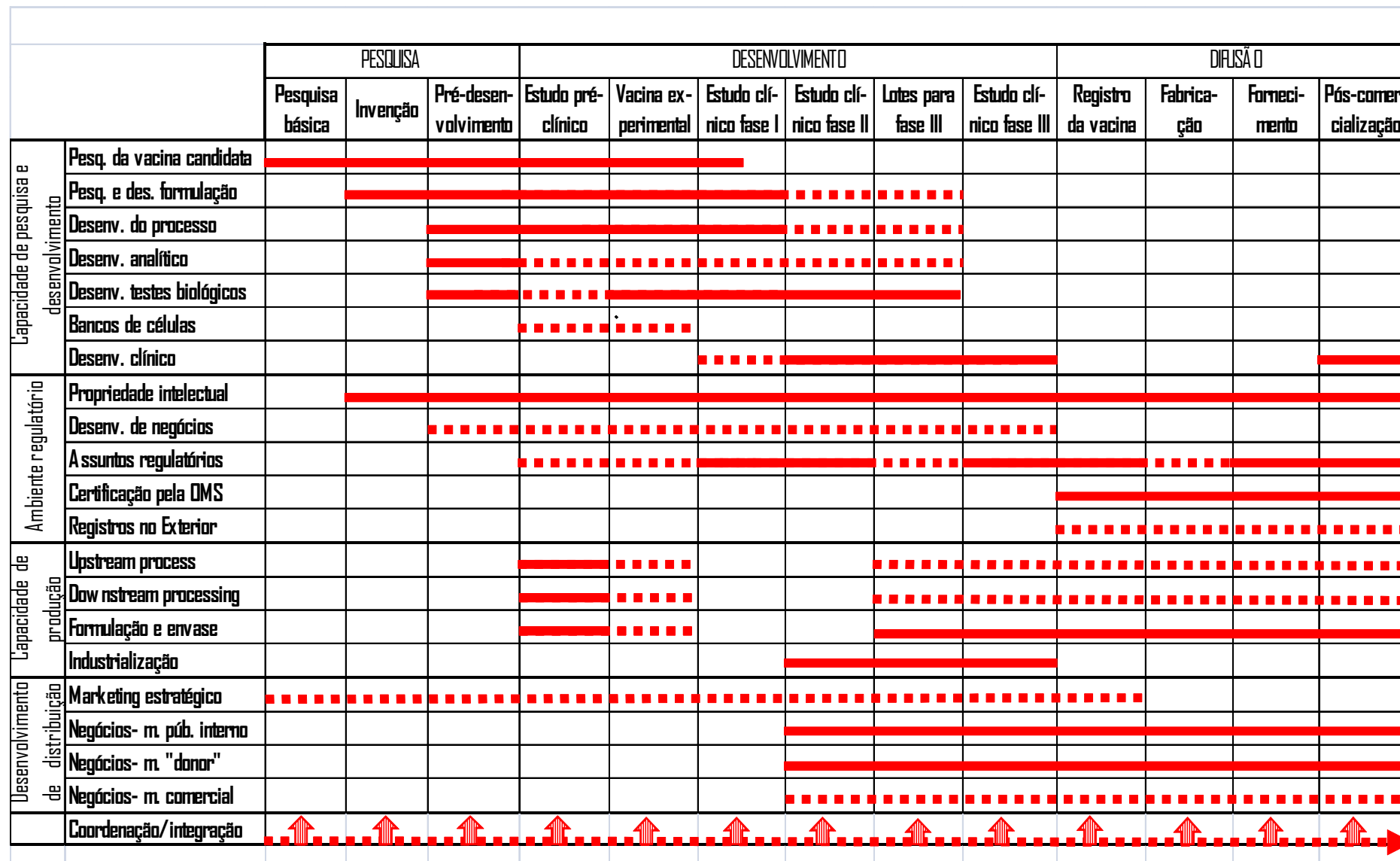


Figura 13 – Lacunas na capacitação nacional para inovação em vacinas de DNA
 Fonte: Elaborado pelo autor

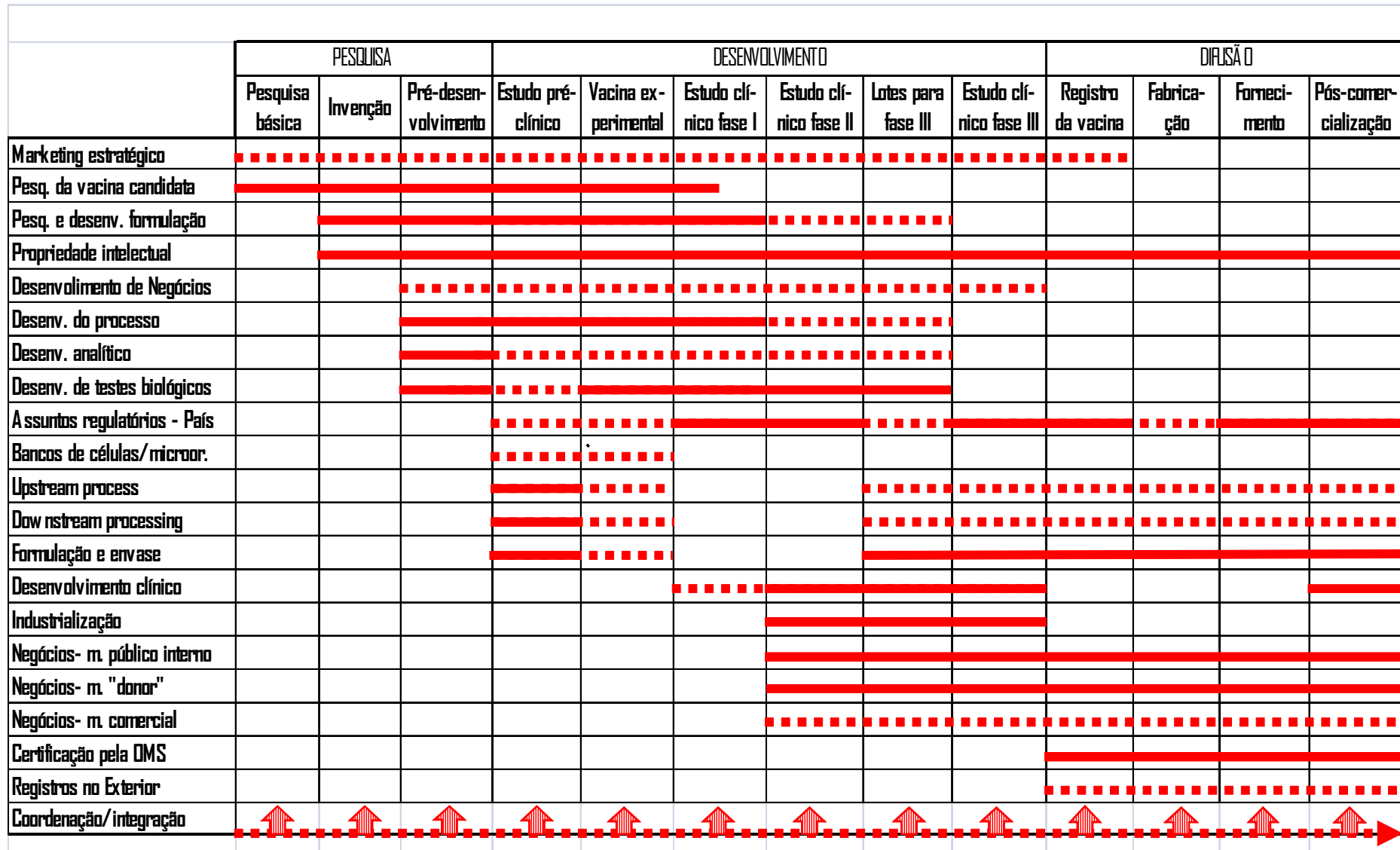


Figura 14 – Lacunas nas funções em ordem cronológica para vacinas de DNA
 Fonte: Elaborado pelo autor

Como pode ser observado nas Figuras 13 e 14, algumas funções, apesar de estarem relacionadas a itens deficientes no Brasil, não foram apresentadas como contendo fragilidades (sem linhas pontilhadas na Figura). Foram elas: industrialização, negócios no mercado “*donor*” e negócios no mercado público interno. De forma semelhante, as funções de desenvolvimento clínico e formulação e envase, estão relacionadas a vários itens deficientes, mas foram apresentadas nas Figuras com fragilidades em poucas etapas. Em todos esses casos, isso ocorreu em razão de existirem, por outro lado, significativos elementos favoráveis relacionados a essas funções no Brasil, conforme consta na literatura que foi apresentada anteriormente.

A análise das Figuras acima indica que apesar de haver no Brasil algumas competências bem estabelecidas, existem deficiências no setor de vacinas nacional que fragilizam o processo de inovação. As maiores lacunas parecem estar nas funções de marketing estratégico, desenvolvimento de negócios, negócios no mercado comercial, registros no exterior, e coordenação/integração (todas com linhas pontilhadas no seu cumprimento total). As etapas que parecem mais comprometidas são as de estudos pré-clínicos, vacina experimental para uso clínico, estudos clínicos de fase II, e preparação de lotes para estudos de fase III (todas contendo sete ou mais funções com linhas pontilhadas). Assim, parece difícil gerar no País vacinas inovadoras sem que haja inovações organizacionais no setor e parcerias com instituições estrangeiras.

Capacitação nacional para as próximas etapas do projeto

Segundo Homma (2003) as etapas do fluxo de Desenvolvimento representam o elo deficiente na inovação tecnológica em vacinas no Brasil. Na Figura 15 (que representa parte da Figura 14), estão destacadas as funções atuantes nas três primeiras etapas do fluxo de Desenvolvimento, que representam as próximas etapas do projeto da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.

Nessa figura, as linhas pontilhadas representam possíveis fragilidades nas funções atuantes no processo de inovação em vacinas de DNA (muitas dessas fragilidades, porém, também se aplicam aos demais tipos de vacina). Para todas as três etapas, as competências nacionais na área de Coordenação/ Integração se mostram frágeis para o desenvolvimento do projeto. Além

disso, se tomadas as três etapas como um todo, apenas não ocorrem fragilidades nas funções de Pesquisa da Vacina Candidata, P&D da Formulação, Propriedade Intelectual, e Desenvolvimento de Processo. Isso representa apenas quatro das catorze funções atuantes nas etapas.

O Quadro 13 pode ser entendido como uma “radiografia” das funções que apresentam fragilidades nessas etapas, apresentadas na Figura 15. Este Quadro descreve os itens deficientes ou inexistentes no País, responsáveis pelas fragilidades nas funções. Alguns itens problemáticos estão relacionados a mais de uma função.

Diante desse quadro, cabe lembrar da advertência de Homma (1999, p.97), de que para qualquer projeto biotecnológico ser bem-sucedido, o mesmo deve passar por uma fase de estudos e planejamento relacionado às fases e atividades envolvidas, levando à confecção de um Plano Mestre de Desenvolvimento que inclua informações importantes sobre todas as etapas e atividades envolvidas no processo. Um plano deste tipo para as próximas etapas do desenvolvimento da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela poderia utilizar como subsídio as informações e matrizes descritas neste trabalho.

	DESENVOLVIMENTO		
	Estudo pré-clínico	Vacina experimental	Estudo clínico fase I
Marketing estratégico	-----	-----	-----
Pesq. da vacina candidata	=====		
Pesq. e desenv. formulação	=====		
Propriedade intelectual	=====		
Desenvolvimento de Negócios	-----	-----	-----
Desenv. do processo	=====		
Desenv. analítico	-----	-----	-----
Desenv. de testes biológicos	-----	=====	
Assuntos regulatórios - País	-----	-----	=====
Bancos de células/microor.	-----	-----	
Upstream process	=====	-----	
Downstream processing	=====	-----	
Formulação e envase	=====	-----	
Desenvolvimento clínico			-----
Coordenação/integração	-----	-----	-----

Figura 15 – Funções atuantes em três etapas e fragilidades nacionais
Fonte: Elaborado pelo autor

	Estudos Pré-Clínicos	Vacina Experimental	Estudos Clínicos de Fase I
Marketing Estratégico	<ul style="list-style-type: none"> • Sistemática de planejamento estratégico e avaliação de projetos tecnológicos e de investimento, por parte dos produtores nacionais de vacinas; • Articulação da rede de prestação de serviços de saúde (incluindo o SUS) com as indústrias e as instituições científicas e tecnológicas, visando ao desenvolvimento de produtos, processos e métodos; • Dimensão de marketing estratégico nos produtores nacionais de vacinas, incluindo atividades de identificação de oportunidades de mercado e estudos de viabilidade técnico-econômica de produtos em desenvolvimento; 		
Desenvolvimento de Negócios	<ul style="list-style-type: none"> • Acesso da indústria nacional de vacinas às fontes externas de inovação, sobretudo via contratação de P&D no exterior, transferência e licenciamento de tecnologia das instituições científicas e tecnológicas para a indústria, e estruturação de redes; • Marketing e valoração de tecnologias, bem como negociação e gestão de alianças para desenvolvimento de produto, por parte das instituições científicas e tecnológicas; • Envolvimento dos setores público e privado nacional no desenvolvimento de novos produtos na área da saúde, inclusive mediante parcerias público-privadas; 		
Desenvolvimento Analítico	<ul style="list-style-type: none"> • Colaboração em P&D entre as empresas nacionais do setor biotecnológico, e entre estas e instituições estrangeiras; • Serviço de desenvolvimento analítico para vacinas de DNA; 		
Desenvolvimento de Sistemas e Testes Biológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Biotério nível de biossegurança 3 com primatas não humanos em condições SPF, e legislação que permita o ensaio de desafio letal nesses animais; • Laboratório para realização de testes de toxicidade e biodistribuição de DNA em condições de BPL; 		
Assuntos Regulatórios no País	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratório para realização de testes de toxicidade e biodistribuição de DNA em condições de BPL; • Serviço de banco de células em condições de BPF para vacinas de DNA; • Empresa produtora de DNA/planta de protótipos, em condições de BPF, para produção de lotes piloto; 		
Bancos de células /microorganismos	<ul style="list-style-type: none"> • Serviço de banco de células em condições de BPF para vacinas de DNA; 		

Quadro 13 – Itens deficientes/inexistentes por função, para três etapas (continua)

Fonte: Elaborado pelo autor

	Estudos Pré-Clínicos	Vacina Experimental	Estudos Clínicos de Fase I
Upstream Process	<ul style="list-style-type: none"> • Empresa produtora de DNA/planta de protótipos, em condições de BPF, para produção de lotes piloto; • Controle de custos da inovação e produção, por parte dos produtores nacionais de vacinas; 		
Downstream Processing	<ul style="list-style-type: none"> • Empresa produtora de DNA/planta de protótipos, em condições de BPF, para produção de lotes piloto; • Controle de custos da inovação e produção, por parte dos produtores nacionais; 		
Formulação e Envase	<ul style="list-style-type: none"> • Planta de protótipos em condições de BPF, para produção de lotes piloto; • Controle de custos da inovação e produção, por parte dos produtores nacionais; 		
Desenvolvimento Clínico			<ul style="list-style-type: none"> • Laboratório para realização de testes de toxicidade e biodistribuição de DNA em condições de BPL; • Desenho do protocolo de pesquisa clínica e análise dos resultados • Capacitação médica e de desenvolvimento de metodologias analíticas para execução de estudos clínicos de fase I; • Articulação da rede de prestação de serviços de saúde com as indústrias e as instituições científicas e tecnológicas, visando ao desenvolvimento de produtos e processos;
Coordenação/ Integração	<ul style="list-style-type: none"> • Coordenação para a inovação e exercício de multidisciplinaridade. 		

Quadro 13 – Itens deficientes/inexistentes por função, para três etapas (conclusão)

Fonte: Elaborado pelo autor

3.5 GENERALIZANDO OS RESULTADOS

Embora o caso estudado se refira, em grande parte, a um contexto e a uma tecnologia específica, sua análise proporciona a identificação de aspectos que podem ser aplicados a outras instituições e tecnologias dentro do processo e do sistema de inovação em saúde no Brasil.

No âmbito das organizações científicas e tecnológicas nacionais, os achados do presente estudo sugerem que as seguintes ações podem ser necessárias, para o aumento da geração de tecnologias que tornam possíveis inovações de produto voltadas à saúde pública.

- a) Mudança de postura por parte da cúpula administrativa central das organizações, mediante a adoção de estratégias organizacionais que levem ao diagnóstico de lacunas na capacidade institucional e nas aptidões essenciais da organização, bem como a propostas objetivas com a finalidade de corrigi-las.
- b) Legitimação das estratégias e das propostas emanadas das cúpulas das Administrações Centrais pelos atores relevantes das organizações, por meio de submissão formal das mesmas a instâncias decisórias coletivas.
- c) Compreensão da estratégia, diagnóstico e propostas pelas cúpulas administrativas das unidades descentralizadas de pesquisa dentro de cada organização, bem como compromisso pessoal dos diretores das unidades com a aplicação dessa estratégia.
- d) Identificação pela Direção de cada Unidade, das lacunas existentes na mesma, relativas ao campo do desenvolvimento tecnológico e inovação.
- e) Sensibilidade da Direção de cada Unidade em relação a demandas sócio-sanitárias críticas, proporcionando a definição das principais aptidões organizacionais que se pretende desenvolver.
- f) Ousadia de propósitos, atitude visionária e de empreendedorismo de pesquisa, por parte da Direção de cada Unidade, não esperando que existam as condições materiais para a construção de aptidões, mas buscando criar essas condições.

- g) Existência de networking entre pesquisadores de cada Unidade e pesquisadores de outras instituições, bem como destes com a Direção de cada Unidade, proporcionando a iniciação de processos de mudanças.
- h) Contratação de consultores de universidades estrangeiras de excelência na área biomédica, que conheçam modernas tecnologias de pesquisa e possuam interesses científicos fortemente orientados por considerações de uso, proporcionando a catalisação do movimento de mudança nas organizações.
- i) Preferência por consultores brasileiros e naturais das cidades onde se localizam as organizações e Unidades, de forma que tenham interesses pessoais em interagir e contribuir com aquelas regiões.
- j) Tomada de decisão por parte da Direção de cada Unidade sobre algumas alocações de recursos mais críticas, mesmo contrariando posições e interesses individuais de pesquisadores da instituição, com vistas a garantir a construção das aptidões organizacionais voltadas ao desenvolvimento tecnológico e inovação. Isso é possível em razão da existência de estratégia pré-definida e aceita em cada organização que legitime as prioridades da Direção.
- k) Criação de novas estruturas formais nas organizações – como laboratórios específicos –, independentes dos demais departamentos de pesquisa, para conduzirem a construção das novas aptidões organizacionais e sustentá-las mediante a captação e alocação de recursos.
- l) Elaboração de grandes projetos colaborativos de pesquisa para captar recursos financeiros em órgãos de fomento nacionais e internacionais, com vistas a reinvesti-los na capacidade institucional – contratação de recursos humanos, aquisição de recursos físicos (incluindo equipamentos sofisticados de alto custo) e demais insumos.
- m) Equipamentos de laboratório submetidos a uma sistemática de uso e manutenção que garanta a qualidade e eficiência da pesquisa, bem como criação de estruturas formais na organização para gerenciamento racional de equipamentos de laboratório sofisticados de alto custo em ambiente multiusuário.
- n) Formação das equipes dos laboratórios de pesquisa por meio de ampla seleção utilizando critérios de mérito, e contratação de profissionais com perfis de conhecimentos e habilidades mutuamente complementares, proporcionando a realização de trabalho em equipe envolvendo profissionais com diferentes especialidades.

- o) Existência de um processo constante de aprendizagem e ampliação das habilidades de cada membro das equipes dos laboratórios, mediante a sistemática troca de conhecimento dentro de cada equipe e mediante o estímulo dos líderes dos grupos para buscarem a suplementação de seus conhecimentos em assuntos ou técnicas estratégicas, conforme o interesse e vocação de cada um.¹⁹³
- p) Significativo esforço individual dos inventores para obterem as informações necessárias aos processos inventivos – por exemplo, mediante anos de tentativas e erros para se encontrar as bases da invenção, estudo e domínio de disciplinas que estão fora da “*expertise*” do inventor no início do processo inventivo, disposição para aprendizagem autodidata, estabelecimento de parcerias com outras instituições, e invenção de alguns itens que servem de insumo no processo inventivo maior.
- q) União e síntese de informações de diferentes fontes durante os processos inventivos, como por exemplo: educação prévia, livros didáticos, literatura científica, manuais técnicos, experiência profissional em outras instituições, análises e previsões por meio de bioinformática, análise e experimentação, parcerias, e itens inventados.
- r) Percepção dos problemas técnicos proporcionada pela presença de pessoas com conhecimento prévio obtido em instituições estrangeiras, as quais são capazes de definir os objetivos de pesquisa que conduzirão às invenções.
- s) Concepção das invenções proporcionada pela geração interna de dados – por exemplo, mediante o uso de softwares de bioinformática –, e obtenção de informações produzidas externamente – por exemplo, em livros e periódicos, sendo então estas informações unidas àqueles dados.
- t) Concepção das invenções caracterizada pelo uso tanto de construções imaginativas – por exemplo, para aplicar o conhecimento oriundo de livros didáticos, manuais técnicos, literatura científica e formação educacional prévia –, quanto de percepção direta – por exemplo, para visualizar e checar dados usando-se softwares de bioinformática.
- u) Realização dos testes das invenções proporcionada tanto pela análise e experimentação feita internamente, como pelo estabelecimento de parcerias para

¹⁹³ Essa busca constante pela incorporação tecnológica mostra-se fundamental para a geração de tecnologias. O domínio dos avanços nas tecnologias de pesquisa na sua área de atuação parece ser a aptidão organizacional dinâmica responsável pelo sucesso de uma instituição de pesquisa no longo prazo. A existência dessa aptidão possibilita à organização gerar novas e continuamente inovadoras tecnologias (bem como conhecimentos).

adquirir os insumos e realizar os experimentos não existentes na organização, e ainda pelo uso de insumos desenvolvidos pelos próprios inventores.

No âmbito do sistema de inovação em saúde em geral, o estudo identificou os conjuntos de competências presentes em cada etapa do processo de inovação em vacinas, e necessários para a tradução da tecnologia gerada em novas vacinas para uso na saúde pública. Também identificou quais desses conjuntos de competências parecem estar prejudicados no País em razão de itens deficientes ou inexistentes no ambiente nacional:

- a) As funções (áreas de competências) atuantes no processo de inovação em vacinas são: pesquisa da vacina candidata, P&D da formulação, desenvolvimento do processo, desenvolvimento analítico, desenvolvimento de sistemas e testes biológicos, estabelecimento de banco de células/microorganismos, desenvolvimento clínico, propriedade intelectual, desenvolvimento de negócios, assuntos regulatórios, certificação pela OMS, registros no exterior, “*upstream process*”, “*downstream processing*”, formulação e envase, industrialização, marketing estratégico, negócios no mercado público interno, negócios no mercado “*donor*”, negócios no mercado comercial, e coordenação/integração. Desta forma, é muito improvável que uma instituição possa realizar todo o processo de inovação sozinha.
- b) As maiores lacunas parecem estar nas funções de marketing estratégico, desenvolvimento de negócios, negócios no mercado comercial, registros no exterior, e coordenação/integração. As etapas que parecem mais comprometidas são as de estudos pré-clínicos, vacina experimental para uso clínico, estudos clínicos de fase II, e preparação de lotes para estudos de fase III.¹⁹⁴
- c) As únicas funções onde parece não haver maiores fragilidades são: pesquisa da vacina candidata, propriedade intelectual, industrialização, negócios no mercado público interno, negócios no mercado “*donor*”, e certificação pela OMS. Assim, parece difícil realizar a “tradução” das tecnologias geradas em novas vacinas para uso na saúde pública, sem que haja inovações organizacionais nas instituições do complexo da saúde e parcerias com instituições estrangeiras.

¹⁹⁴ O comprometimento das etapas não se refere apenas às competências sugeridas pelo “nome” da etapa, mas pelas diversas funções que atuam no momento daquela etapa (ver figura da matriz).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclusões

Ao voltar-se a aspectos relacionados ao processo de P&D e necessários à inovação em saúde, este trabalho tratou das competências “organizacionais” nas instituições de pesquisa, dos recursos “informativos” no processo inventivo, e da capacitação “nacional” no processo de pesquisa, desenvolvimento e difusão de novas vacinas.

Apesar do caso analisado estar inserido em um contexto específico, seu estudo contribuiu para o entendimento do papel que as inovações organizacionais em instituições de pesquisa brasileiras podem ter na geração de inovações tecnológicas voltadas à saúde pública no País. Demonstrou-se que mudanças na estratégia, estrutura, recursos e rotinas dessas instituições podem ser necessárias para o desenvolvimento das aptidões responsáveis pela geração de tecnologias que tornam possíveis inovações radicais de produto, no campo das vacinas, na área das doenças negligenciadas. Essas aptidões estão relacionadas aos aspectos de liderança administrativa, captação de recursos, ligações (“*networking*”), conteúdo do programa, e metodologias/tecnologias de pesquisa; sendo este último, provavelmente, o responsável pelo sucesso da instituição de pesquisa no longo prazo.

Além disso, verificou-se que, para se estabelecer o fluxo de informações necessário à geração desse tipo de tecnologia no Brasil, pode ser preciso significativo esforço dos inventores para unir informações de diversas fontes e realizar invenções “menores” como subsídio ao processo inventivo maior. A percepção do problema técnico pode ser muito favorecida por experiência pessoal prévia em instituições de pesquisa estrangeiras de excelência. A concepção da solução pode exigir a geração de dados internamente à organização e sua síntese com informações obtidas de fontes externas. E o domínio da solução proposta pode depender da realização de parcerias que garantam os insumos e experimentos necessários e não existentes na organização.

No entanto, também foi demonstrado que no processo de inovação, a “tradução” das tecnologias geradas em novas vacinas para uso na saúde pública envolve várias etapas para as

quais são necessárias competências em alto grau de complexidade. Observou-se que o ambiente nacional, apesar de conter alguns elementos favoráveis, parece apresentar grandes fragilidades, se não completas lacunas, em algumas dessas competências, não permitindo que esta “tradução” ocorra de modo eficiente. Para o caso de vacinas de DNA, essas fragilidades estariam presentes, em maior ou menor medida, em todos os componentes da inovação em saúde: Capacidade de Pesquisa e Desenvolvimento; Capacidade de Produção; Sistemas de Distribuição; e Ambiente Regulatório.

Assim, para que mais inovações tecnológicas voltadas à saúde pública sejam produzidas no País, pode ser necessário, além da capacitação das instituições de pesquisa, a realização de parcerias com instituições nacionais e – principalmente – estrangeiras, e a construção de novas aptidões nas demais instituições do complexo da saúde no Brasil. Esse tipo de construção poderá demandar processos específicos de inovação organizacional, conforme as características de cada instituição.

Na área teórico-metodológica, o presente estudo demonstrou que a abordagem de aptidões dinâmicas, se adaptada a categorias conceituais da organização profissional e do instituto de pesquisa, pode se constituir em uma potente ferramenta analítica para o estudo das instituições científicas e tecnológicas. Além disso, o estudo mostrou que a teoria da síntese cumulativa, complementada por categorias de fontes de informação do processo de solução de problemas técnicos, pode formar uma estrutura analítica útil para o estudo das invenções e do surgimento de novos métodos na área biomédica.

Ainda na área teórico-metodológica, o estudo mostrou que é possível integrar os conceitos de etapas, componentes, fluxos e funções da inovação em vacinas, o que permite uma visão mais clara da complexidade das competências envolvidas neste tipo de processo. Neste sentido, a matriz de competências elaborada mostrou-se uma ferramenta de visualização útil para a análise de projetos de inovação em vacinas. Esta matriz facilita tanto a localização dos momentos do processo em que será necessário cada tipo de competência, quanto a localização dos momentos em que as fragilidades na capacitação da instituição ou da nação podem representar riscos para o desenvolvimento do projeto.

Limitações

Algumas limitações do estudo estão relacionadas ao seu desenho geral. Como estudo de caso único, a presente pesquisa possui limitações próprias dessa estratégia: suas conclusões são menos contundentes e suas descobertas têm menor capacidade externa de generalização, se comparadas às de um estudo de casos múltiplos, em razão da especificidade do contexto no qual está inserido o caso. Outra limitação do estudo diz respeito à especificidade da tecnologia enfocada: sendo o processo de inovação algo que se diferencia de acordo com a o tipo de tecnologia envolvida, há dificuldades para generalização das conclusões do estudo para outros tipos de tecnologias na área da saúde.

O presente estudo também possui limites em razão das condições do processo de inovação que foram focalizadas. Foram priorizadas as condições que influenciam a “oferta” de novas tecnologias, e não as que regem sua “demanda”; com isso, as conclusões do estudo devem ser interpretadas sob esse prisma – como voltadas para apenas um “lado” do problema, e não para todo ele.

Outras limitações estão mais relacionadas à execução da pesquisa e elaboração do seu relato. Não se tinha previsto no projeto de pesquisa inicial abordar as mudanças ocorridas na Fiocruz em nível central, no entanto no decorrer do estudo viu-se que essas mudanças tinham sido determinantes para a evolução organizacional e tecnológica do CPqAM. Assim, o assunto foi incluído no estudo de caso, ainda que com limitações, em razão de não terem sido realizadas entrevistas com importantes informantes-chave relacionados ao assunto. Essa limitação foi em parte contornada mediante a consulta a textos que tratavam das referidas mudanças na Fiocruz, de autoria de alguns dos principais atores do processo, como o Presidente e o Vice-Presidente de Gestão da Fiocruz à época, além de documentos institucionais relacionados.

Em razão de ter sido depositado pedido de patente da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela, e ainda estar vigendo o prazo de 18 meses de sigilo, foram omitidas na descrição do processo inventivo algumas informações específicas. Isto empobrece em alguma medida o texto, mas esta limitação pode ser contornada em breve, pois em meados de 2011 ocorrerá a divulgação do pedido de patente (se os inventores não publicarem artigo antes disso), após o que poderão ser incluídas essas informações em uma futura publicação do estudo.

Além disso, apesar dos sujeitos entrevistados terem lido e autorizado as citações realizadas na dissertação referentes às suas entrevistas, por uma questão de tempo não foram feitas sugestões de aperfeiçoamento do relato do caso por parte desses sujeitos. Pretende-se solicitar esse tipo de revisão em breve, com vistas a corrigir, aperfeiçoar e complementar o relato do caso para torná-lo o mais fiel e revelador possível, após o que poderá ser divulgada a nova versão numa futura publicação do estudo.

Recomendações

Abaixo seguem algumas recomendações, a partir dos resultados e conclusões deste trabalho:

- a) Seria importante validar a estrutura analítica para inovação organizacional em instituições de pesquisa, aplicando-a no estudo de outros casos de inovação nesse tipo de instituição. Após essa validação, a estrutura poderá servir, inclusive, de subsídio para ações de planejamento estratégico nesse tipo de instituição, incluindo a Fiocruz;
- b) Seria importante realizar estudos de casos sobre desenvolvimento de produtos inovadores na área de saúde no Brasil que tenham chegado com sucesso ao mercado ou serviço de saúde, ou seja, ao uso clínico. Isso contribuiria para uma melhor compreensão do assunto e para uma resposta mais definitiva à pergunta condutora da presente pesquisa. A dificuldade, no entanto, parece ser a de encontrar esses casos.
- c) Seria adequado validar a matriz de competências, mediante consulta a especialistas da área, no que se refere às competências necessárias à inovação em vacinas e sua localização no decorrer do processo de inovação. Depois disso, a matriz poderia servir de instrumento para o planejamento e gestão de projetos de inovação em vacinas.
- d) Seria importante fazer um aprofundamento da análise da capacitação nacional para inovação em vacinas. Essa análise mais detalhada poderia refinar a localização das fragilidades e lacunas nacionais nas funções necessárias à inovação em vacinas, inclusive para cada tipo específico de vacina, como: vírus vivo atenuado, vírus inativado, de subunidade, e de DNA. Com isso, a matriz descritiva poderia se constituir em um instrumento útil para identificação das competências que necessitam de políticas públicas e inovações organizacionais para apoiarem a sua construção ou

ampliação. Ao lado disso, a matriz com a localização exata das fragilidades nacionais poderia servir como importante instrumento para o planejamento de projetos de inovação em vacinas no Brasil, na medida em que permitiria a visualização dos gargalos a serem enfrentados no decorrer do projeto.

- e) Seria importante realizar estudos com vistas a adaptar a matriz de competências para os casos de inovação em fármacos, medicamentos, hemoderivados, diagnósticos e equipamentos médico-hospitalares, na medida em que cada um desses tipos de insumos de saúde possui um processo peculiar e específico no que se refere à pesquisa, desenvolvimento e difusão.
- f) Para o bom andamento do projeto da Vacina de DNA contra o vírus da Febre Amarela, seria importante elaborar um Plano Mestre de Desenvolvimento para suas próximas etapas, o qual poderá utilizar como subsídio ou roteiro, a descrição das etapas, componentes e funções feita neste trabalho, bem como as matrizes aqui desenvolvidas. Este Plano poderá, inclusive, ser um instrumento útil para a captação dos recursos necessários às próximas fases do desenvolvimento da vacina.
- g) Seria importante que esse planejamento das próximas etapas de desenvolvimento da vacina de DNA estabelecesse uma estratégia para a gestão do risco representado pelas lacunas e deficiências existentes na capacitação tecnológica nacional em vacinas, citadas neste trabalho e representadas nas matrizes desenvolvidas. Neste sentido, seria importante avaliar a conveniência de parcerias ou contratações com organizações estrangeiras – ou mesmo organizações brasileiras de outros setores que estejam numa fase mais avançada de capacitação para inovação – que tenham “*expertise*” nas atividades ainda problemáticas no Brasil no setor de vacinas.
- h) No caso de contratação de organizações estrangeiras para a realização de determinadas etapas do processo de inovação em vacinas, seria importante que as relações a serem estabelecidas com essas organizações propiciassem, na medida do possível, uma gradual transferência de tecnologia e *know-how* para as instituições nacionais, de forma que num futuro próximo se pudesse alcançar a capacitação necessária para a execução no Brasil de todas as etapas do processo de inovação em vacinas.

Um comentário final

Certamente as lições e conclusões sobre o processo de geração de novas tecnologias que sobressaem deste estudo de caso indicam a necessidade e importância do esforço e ação inteligente dos atores envolvidos. No entanto, não se pode subestimar a influência do “imponderável” no processo. Além das incertezas inerentes às inovações tecnológicas e organizacionais, verifica-se a ocorrência de resultados inesperados, oportunidades não planejadas e coincidências providenciais, no processo que levou à invenção da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela. Tais aspectos indicam que os indivíduos e as instituições não têm o domínio sobre todos os eventos centrais desse tipo de processo.

Talvez em função da constatação desse fato, Samuel Morse, um dos inventores do que pode ter sido a tecnologia de maior impacto na história moderna – o telégrafo –, tenha enviado as famosas palavras, que viajaram de Washington DC até Baltimore, na inauguração oficial daquele meio de comunicação: “What hath God wrought!” (“Que coisas Deus tem realizado!”) (SAMUEL ..., 2010).

Como disse o rei Salomão – também um estudioso da biologia e governante empreendedor –: “Se o SENHOR não edificar a casa, em vão trabalham os que a edificam; se o SENHOR não guardar a cidade, em vão vigia a sentinela” (Salmo 127:1).

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, E. M.; SOUZA, S. G. A.; BAESSA, A. R. Pesquisa e inovação em saúde: uma discussão a partir da literatura sobre economia da tecnologia. Ciência e saúde coletiva, Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, p. 277-294, abr./jun. 2004.

ARORA, A.; GAMBARDELLA, A. The division of innovative labor in biotechnology. In: GELIJNS, A.; ROSENBERG, N.; (Ed.). Sources of medical technology: universities and industry. Washington: National Academy Press, 1995. p. 188-205.

ARTHUR, W. B. The structure of invention. Research Policy, Amsterdam, v. 36, n. 2, p. 274-287, Mar. 2007.

AUGUST, T. et al. Technical Proposal. Baltimore, 2004.

AUSTIN, M. Business development for the biotechnology and pharmaceutical industry. Burlington: Ashgate, 2008.

BAETAS, R. B. G.; QUENTAL, C.; BOMTEMPO, J. Gestão da inovação em vacinas. In: AZEVEDO, N. et al. (Org.). Inovação em saúde: dilemas e desafios de uma instituição pública. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2007. p. 375-398.

BAIARDI, A. Sociedade e estado no apoio à ciência e à tecnologia. São Paulo: Hucitec, 1997.

BOMTEMPO, J. V.; BAETAS, R. B. G. Desenvolvimento de vacinas no Brasil: uma análise da potencialidade da P&D e das estratégias de inovação. In: BUSS, P.M. et al (Org.). Vacinas, soros & imunizações no Brasil. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2005. Cap. 10.

BRAGA-NETO, U; MARQUES, E. T. A. From Functional Genomics to Functional Immunomics: New Challenges, Old Problems, Big Rewards. Computational Biology, San Francisco, v. 2, n. 7, p. e81, July 2006.

BRASIL. Ministério da Ciência e Tecnologia. Indicadores Nacionais de Ciência e Tecnologia (C&T). Brasília, DF. Disponível em: <<http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/2052.html>>. Acesso em: 20 dez. 2008.

BRASIL. Lei nº 9.279 de 14 de maio de 1996. Brasília, DF., 1996. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9279.htm>. Acesso em: 24 jan. 2009.

BRASIL. Lei nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004. Brasília, DF., 2004. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/Lei/L10.973.htm>. Acesso em: 22 jan. 2009.

BRASIL. Lei nº 11.196, de 21 de novembro de 2005. Brasília, DF., 2005. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/111196.htm>. Acesso em: 22 jan. 2009.

BRASIL. Decreto nº 6.260 de 20 de novembro de 2007. Brasília, DF., 2007. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2007/Decreto/D6260.htm>. Acesso em: 22 jan. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. II Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde: Anais. Brasília, DF., 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 978 de 16 de maio de 2008. Brasília, DF., 2008. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt0978_16_05_2008.html>. Acesso em: 30 jan. 2009.

BRUM, A. P. O.; QUENTAL, C. Implementação do gerenciamento de projetos na área de desenvolvimento tecnológico de Bio-Manguinhos/Fiocruz. In: AZEVEDO, N. et al (Org.), Inovação em saúde: dilemas e desafios de uma instituição pública. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2007. p. 399-409.

BUSS, P. M. Ciência e tecnologia no Brasil e o papel da Fundação Oswaldo Cruz. In: LIMA, N. T.; MARCHAND, M. (Org.). Louis Pasteur & Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2005. p. 117-131.

BUSS, P. M.; GADELHA, P. Fundação Oswaldo Cruz: experiência centenária em biologia e saúde pública. São Paulo em Perspectiva, São Paulo, v.16, n. 4, p. 73-83, 2002.

CARVALHEIRO, J. R. et al. Programa Nacional de Competitividade em Vacinas (Inovacina). In: BUSS, P. M.; TEMPORÃO, J. G.; CARVALHEIRO, J. R. (Org.). Vacinas, soros & imunizações no Brasil. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2005. Cap. 12.

CASTANHAR, J. C.; BARONE, F. M.; MOTTA, P. R. Avaliação gerencial dos produtores de vacinas no Brasil. In: BUSS, P. M.; TEMPORÃO, J. G.; CARVALHEIRO, J. R. (Org.). Vacinas, soros & imunizações no Brasil. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2005. Cap. 11.

CENTER FOR THE MANAGEMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY IN HEALTH RESEARCH AND DEVELOPMENT. Academic Licensing to Global Health Product Development Partnerships. [S.l.], 2006. Disponível em <<http://www.tmgh.org/assets/MIHR-TMGH%20Sequel%20Booklet.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2009.

CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES. Relatório Anual de 1997. Recife, 1997.

CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES. Relatório de Atividades de 2002. Recife, 2003.

CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES. Relatório de Atividades de 2003. Recife, 2004.

CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES. Relatório de Atividades de 2004. Recife, 2005.

CHAVES, C. V.; ALBUQUERQUE, E. M. Desconexão no sistema de inovação do setor saúde: uma avaliação preliminar do caso brasileiro a partir de estatísticas de patentes e artigos. Revista de Economia Aplicada, Ribeirão Preto, v. 10, n. 4, p. 523-539, Out./Dez. 2006.

CHESBROUGH, H. Open innovation: the new imperative for creating and profiting from technology. Boston: Harvard Business School Press, 2003.

CLEMENS, J. D. Thinking downstream to accelerate the introduction of new vaccines for developing countries. Vaccine, Amsterdam, v. 21, supl. 2, p. S114-115, 2003.

COMEÇA pesquisa de campo para desenvolvimento de vacina. Informe CPqAM. Recife, Ano IX, n. 4, Jan./Fev. 2003.

COSTA, E. A.; MOREL, C. M.; BUSS, P. M. Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS): um instrumento da Fiocruz para avanço tecnológico do Brasil. In: BUSS, P. M.; TEMPORÃO, J. G.; CARVALHEIRO, J. R. (Org.). Vacinas, soros & imunizações no Brasil. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2005. Cap. 15.

CPQAM: olhando pra o presente e construindo o futuro. Informe CPqAM. Recife, Ano VIII, n. 1, Ago. 2002.

CPQAM quer produzir vacina de DNA para o vírus da dengue. Informe CPqAM. Recife, Ano VIII, n. 1, Ago. 2002.

CPQAM terá laboratório de virologia para desenvolver vacina genética do dengue. Informe CPqAM. Recife, Ano IX, n. 5, Mar./Abr. 2003.

DAGNINO, R. A relação pesquisa-produção: em busca de um enfoque alternativo. In: SANTOS, L. et al. (Org.). Ciência, tecnologia e sociedade: o desafio da interação. Londrina: IAPAR, 2002. Cap. 4.

DENGUE: epidemia assume proporções assustadoras em Pernambuco. JC Online. Recife, 20 fev. 2002. Disponível em: <<http://ne10.uol.com.br/canal/cotidiano/saude/noticia/2002/02/20/especial-dengue-22785.php>>. Acesso em: 22 mar. 2010.

DENGUE. Wikipédia: a enciclopédia livre. [S.l.]. Disponível em: <<http://pt.wikipedia.org/wiki/Dengue>>. Acesso em: 22 mar. 2010.

DNA Vaccines. Immunomic Therapeutics Inc., Lancaster. Disponível em: <<http://www.immunomix.com/technology/dnavax.html>>. Acesso em: 18 mar. 2010.

DOSI, G. Mudança técnica e transformação industrial: a teoria e uma aplicação à indústria de semicondutores. Campinas: Ed. UNICAMP, 2006.

DOUGLAS, R. G.; SADOFF, J. C.; SAMANT, V. B. The vaccine industry. In: PLOTKIN, S.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. Vaccines. Amsterdam: Elsevier, 2008. Cap. 3.

DUYSTERS, G.; HAGEDOORN, J. A colaboração tecnológica internacional: suas conseqüências para as economias de industrialização recente. In: KIM, L.; NELSON, R. (Org.). Tecnologia, aprendizado e inovação: as experiências das economias de industrialização recente. Campinas: Ed. UNICAMP, 2005. Cap. 7.

EDITORIAL. Informe CPqAM. Recife, Ano VIII, n. 3, Nov./Dez. 2002.

EDITORIAL. Informe CPqAM. Recife, Ano IX, n. 5, Mar./Abr. 2003.

EDITORIAL. Informe CPqAM. Recife, Ano X, n. 14, Set./Out. 2004.

EDQUIST, C. Systems of Innovation Approaches – their Emergence and Characteristics. In: EDQUIST, C. (Ed.). Systems of Innovation: Technologies, Institutions and Organizations. London: Pinter, 1997. Cap. 1.

ELLIS, R. W. Product development plan for new vaccine technologies. Vaccine, Amsterdam, v. 19, n. 13-14, p. 1559-1566, 2001.

FERRER, M. et al. The scientific muscle of Brazil's health biotechnology. Nature Biotechnology, New York, v. 22, supl. p. DC8-12, Dec. 2004.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Revista do 3º Congresso Interno. Rio de Janeiro, n. 5, jul. 2000a.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Plano Quadrienal Gestão Paulo Buss: uma proposta preliminar. Rio de Janeiro, 2000b.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Relatório de Atividades 2000. Rio de Janeiro, 2001a.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Diretrizes para a formulação do Plano Quadrienal 2001-2005. Rio de Janeiro, 2001b.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Plano Quadrienal 2005-2008. Rio de Janeiro, 2005.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Vacina de DNA contra o vírus da febre amarela. Pedido de patente PI 0905645-9, depositado em 27 out. 2009.

GADELHA, C.A.G. Síntese dos debates. Revista do 3º Congresso Interno, Rio de Janeiro, n. 5, p. 49-51, jul. 2000.

GADELHA, C. A. G. O complexo industrial da saúde: desafios para uma política de inovação e desenvolvimento. In: BUSS, P. M.; TEMPORÃO, J. G.; CARVALHEIRO, J. R. (Org.). Vacinas, soros & imunizações no Brasil. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2005. Cap. 3.

GADELHA, C. A. G.; QUENTAL, C.; FIALHO, B. C. Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 47-59, jan./fev. 2003.

GALLER, R. Estratégias para imunobiológicos: desafios para o desenvolvimento tecnológico. Trabalho apresentado no I Workshop de Inovação Tecnológica em Saúde da Fiocruz-PE. Recife, 2008.

GELIJNS, A. Comparing the development of drugs, devices, and clinical procedures. In: GELIJNS, A (Ed.). Modern Methods of Clinical Investigation. Washington: National Academy Press, 1990. p. 147-201.

GELIJNS, A.; ROSENBERG, N. The changing nature of medical technology development. In: GELIJNS, A.; ROSENBERG, N. (Ed.). Sources of medical technology: universities and industry. Washington: National Academy Press, 1995, p. 3-14.

GIBBONS, M.; JOHNSTON, R. The roles of science in technological innovation. Research Policy, Amsterdam, v. 3, n. 3, p. 220-242, 1974.

GIL, A. C. Estudo de Caso. São Paulo: Atlas, 2009.

GLOBAL FORUM FOR HEALTH RESEARCH. Global Forum Update on Research for Health 2005: Health research to achieve the Millennium Development Goals. [S.l.], 2004. Disponível em: www.globalforumhealth.org . Acesso em: 20 jul. 2009.

GRECO, M. Development and supply of vaccines: an industry perspective. In: LEVINE, M. M. et al. (Ed.). New Generation Vaccines. New York: Marcel Dekker, 2004. p. 75-87.

GREGERSEN, J. P. Scientific, technical and economic aspects of vaccine research and development. In: KAYSER, O.; MÜLLER, R. H. (Org.). Pharmaceutical biotechnology: drug discovery and clinical applications. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH, 2004. Cap. 4.

HOMMA, A. Gestão de projetos biotecnológicos. In: EMERICK, M. C.; VALLE, S.; COSTA, M. A. F. (Coord.). Gestão Biotecnológica: alguns tópicos. Rio de Janeiro: Interciência, 1999. Cap. 6.

HOMMA, A. et al. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. História, ciência e saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro, v. 10, supl. 2, p. 671-696, 2003.

HOMMA, A. The Brazilian vaccine manufacturers' perspective and its current status. Biologicals, London, v. 37, n. 3, p. 173-176, June 2009.

INDÚSTRIA farmacêutica: os desafios da crise internacional. Pró-inovação Tecnológica, Rio de Janeiro, 13 jan. 2009. Disponível em: <www.protec.org.br/noticias_inovacao_patente.asp?cod=205>. Acesso em: 13 jan. 2009.

INFRA-ESTRUTURA para pesquisa. Informe CPqAM. Recife, Ano VIII, n. 1, Ago. 2002.

INICIATIVA precisa de pesquisadores visitantes. Informe CPqAM. Recife, Ano IX, n. 8, Set./Out. 2003.

KIM, L.; NELSON, R. Tecnologia, aprendizado e inovação: as experiências das economias de industrialização recente. Campinas: Ed. UNICAMP, 2005.

KLINE, S.; ROSENBERG, N. An overview of innovation. In: LANDAU, R.; ROSENBERG, N. (Ed.). The positive sum strategy: harnessing technology for economic growth. Washington: National Academy Press, 1986, p. 275-306.

LALL, S. A mudança tecnológica e a industrialização nas economias de industrialização recente da Ásia: conquistas e desafios. In: KIM, L.; NELSON, R. (Org.). Tecnologia, aprendizado e inovação: as experiências das economias de industrialização recente. Campinas: Ed. UNICAMP, 2005. Cap. 2.

LAMPEL, J. As competências essenciais das empresas baseadas em projeto. In: MINTZBERG, H. et al. O processo da estratégia: conceitos, contextos e casos selecionados. Porto Alegre: Bookman, 2006. p. 354-358.

MACHADO, C. J. S. Olhares acadêmicos sobre a invenção e a descoberta nas ciências: uma introdução. Rio de Janeiro: E-papers, 2010.

MAHONEY, R.; MOREL, C. M. A global health innovation system (GHIS). Innovation Strategy Today, eJournal, Ithaca, v. 2, n. 1, p. 1-12, 2006.

MARQUES, E. T. A.; DHALIA, R. Plano de Gestão. Recife, 2008.

MILSTEIN, J. Desenvolvimento Tecnológico de Vacinas: projeções para 2015. In: BUSS, P. M.; TEMPORÃO, J. G.; CARVALHEIRO, J. R. (Org.). Vacinas, soros & imunizações no Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005. Cap. 8.

MINISTÉRIO da Saúde fecha parceria para desenvolvimento de vacinas. Pró-inovação Tecnológica, Rio de Janeiro, 6 out. 2009. Disponível em: <www.protec.org.br/noticias_inovacao_patente.asp?cod=445>. Acesso em: 6 out. 2009.

MINTZBERG, H. et al. O processo da estratégia: conceitos, contextos e casos selecionados. Porto Alegre: Bookman, 2006.

MOREL, C. M. et al. Health Innovation in Developing Countries to Address Diseases of the Poor. Innovation Strategy Today, eJournal, Ithaca, v. 1, n. 1, p. 1-15, 2005.

MOREL C. M. et al. The Road to Recovery. Nature, Basingstoke, v. 449, p. 180-182, 2007.

MULHOLLAND, E. K.; BJORVATN, B. Introduction of new vaccines in the healthcare system. In: BLOOM, B. R.; LAMBERT, P. (Org.). The vaccine book. San Diego: Elsevier Science, 2003. Cap. 9.

NELSON, R. As fontes do crescimento econômico. Campinas: Ed. UNICAMP, 2006.

NOVOS pesquisadores integram o Lavite. Informe CPqAM. Recife, Ano X, n. 12, Maio/Jun. 2004.

NÚCLEO de Tecnologias muda rotina da pesquisa no Centro. Informe CPqAM. Recife, Ano XII, n. 24, Mai./Jun. 2006.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. Mensuração das atividades científicas e tecnológicas: Proposta de diretrizes para coleta e interpretação de dados sobre inovação tecnológica: Manual de Oslo. Rio de Janeiro: FINEP, 2004.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. DNA Vaccines. Genebra. Disponível em: <<http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/dna/en/index.html>>. Acesso em: 5 fev. 2010.

PPPS DA SAÚDE geram economia anual de 160 milhões. Pró-inovação Tecnológica, Rio de Janeiro, 23 jun. 2009. Disponível em: <www.protec.org.br/noticias_inovacao_tecnologica_farmacos_medicamentos_produtos_farmaceuticos.asp?cod=143>. Acesso em: 23 jun. 2009.

QUENTAL, C.; SALLES FILHO, S. Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. Revista Brasileira de Epidemiologia, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 408-424, 2006.

REZAIE, R. et al. Brazilian health biotech – fostering crosstalk between public and private sectors. Nature Biotechnology, New York, v. 26, n. 6, p. 627-644, June 2008.

ROSENBERG, N. Por dentro da caixa preta: Tecnologia e Economia. Campinas: Ed. UNICAMP, 2006.

RUTTAN, V. W. Technology, growth, and development: an induced innovation perspective. New York: Oxford University Press, 2001.

SAMUEL MORSE. Wikipedia: the free encyclopedia. [S.l.]. Disponível em: <http://en.wikipedia.org/wiki/Samuel_Morse>. Acesso em: 14 maio 2010.

SANTOS, M. E. R.; PASCOA, M. B. A.; ROSSI, A. L. A Propriedade Intelectual nas Universidades Brasileiras: o Estado da Arte. Trabalho apresentado no X Seminário Latino-Iberoamericano de Gestión Tecnológica, México, 2003.

SCHWARTZMAN, S. Universidades e desenvolvimento na América Latina: experiências exitosas de centros de pesquisas. [S.l.]: Centro Edelstein de Pesquisas Sociais, 2008. Disponível em: <<http://www.bvce.org>>. Acesso em: 20 jul. 2009.

SPIPKER, B. Guide to drug development: a comprehensive review & assessment. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

STANBERRY, L. R.; BARRET, A. D. T. Vaccine development pathway. In: STANBERRY, L. R.; BARRET, A. D. T. Vaccines for bio-defense and emerging and neglected diseases. London: Elsevier, 2009. Cap. 4.

STOKES, D. O quadrante de Pasteur: a ciência básica e a inovação tecnológica. Campinas: Ed. UNICAMP, 2005.

STRUCK, M. M. Chances and risks of developing vaccines. Vaccine, Amsterdam, v. 14, n. 14, p. 1301-1302, 1996.

SWAN, J. et al. Modes of organizing biomedical innovation in the UK and US and the role of integrative and relational capabilities. Research Policy, Amsterdam, v. 36, n. 4, p. 529-547, 2007.

TEECE, D. J. As aptidões das empresas e o desenvolvimento econômico: implicações para as economias de industrialização recente. In: KIM, L.; NELSON, R. (Org.). Tecnologia, aprendizado e inovação: as experiências das economias de industrialização recente. Campinas: Ed. UNICAMP, 2005. Cap. 4.

TEMPORÃO, J. G.; GADELHA, C. A. G. A estruturação do mercado de vacinas no Brasil e a consolidação do segmento público. In: AZEVEDO, N. et al (Org.). Inovação em saúde: dilemas e desafios de uma instituição pública. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2007. p. 349-371.

THORSTEINSDÓTTIR, H. et al. Cuba – innovation through synergy. Nature Biotechnology, New York, v. 22, suppl. p. DC19-24, Dec. 2004.

TROUILLER, P. et al. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. The Lancet, New York, v. 359, n. 9324, p. 2188-2194, 2002.

USHER, A. P. Uma história das invenções mecânicas. São Paulo: Papirus, 1993.

VIRUS da dengue terá estudo epidemiológico e molecular. Informe CPqAM. Recife, Ano IX, n. 4, Jan./Fev. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Contract Manufacturers Database. Genebra. Disponível em: <http://www.who.int/vaccine_research/en/>. Acesso em: 9 jan. 2010.

YIN, R. Estudo de caso: planejamento e métodos. Porto Alegre: Bookman, 2005.

APÊNDICE A - Considerações éticas

O projeto da pesquisa desta dissertação foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, mediante o Parecer número 63/2009, de 13 de novembro de 2009.

O pesquisador obteve autorização para coleta e utilização dos dados disponíveis no Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, por parte do diretor do Centro e do Coordenador do projeto da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.

As entrevistas foram realizadas após os sujeitos concordaram em assinar os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, cujo teor foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Conforme indicado no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, somente foram incluídas na dissertação as citações de trechos das entrevistas previamente autorizadas por escrito pelos respectivos sujeitos entrevistados.

A seção da dissertação referente à descrição da invenção da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela foi submetida à Coodenação de Gestão Tecnológica da Fiocruz e ao coordenador da pesquisa da vacina, para considerações referentes ao sigilo das informações, obtendo dos mesmos sua autorização para publicação do texto sem nenhuma ressalva.

Em 15 de fevereiro de 2011 foi emitido Parecer de Relatório Final, por parte do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, informando que foi aceito o relatório final referente ao projeto de pesquisa.

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - Entrevista**

Nome da Pesquisa:

Pesquisa e inovação em saúde: o caso da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.

Prezado (a) Senhor (a),

Estou realizando um estudo sobre o processo de geração de tecnologias inovadoras voltadas à saúde pública no Brasil, no qual analisarei o processo de desenvolvimento da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela, que está sendo realizado no Departamento de Virologia e Terapia Experimental do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM), Estado de Pernambuco, Brasil. A pesquisa terá como objetivos descrever a evolução organizacional e tecnológica do CPqAM e do seu Departamento de Virologia e Terapia Experimental (LaViTE), descrever o processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) da vacina, identificar a origem do esforço tecnológico e os fatores que direcionaram a tecnologia, identificar os fatores que favoreceram e que dificultaram o desenvolvimento da vacina, e identificar as competências necessárias para as próximas fases do desenvolvimento do produto.

Necessito então fazer entrevistas com pesquisadores e gestores do CPqAM, bem como análise de alguns documentos relacionados ao tema. As entrevistas serão semi-estruturadas e deverão, com o consentimento dos entrevistados, ser gravadas em equipamento de áudio, e posteriormente transcritas para meio digital. Após gravadas e transcritas as entrevistas, terão acesso a elas apenas o pesquisador coordenador da pesquisa e os entrevistados, cada qual à sua entrevista.

Queremos esclarecer que ao participar desse estudo, V.Sa. corre o risco de ter sua disponibilidade de tempo afetada em função do tempo gasto no estudo, bem como de passar por constrangimento mediante alguma pergunta realizada durante a entrevista. Ao participar do estudo o(a) senhor(a) terá garantidos os seguintes direitos:

1. Esclarecimento de qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos e benefícios relacionados com a pesquisa;
2. A liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo;
3. O caráter confidencial da informação relacionada com a sua privacidade;
4. O acesso à gravação e à transcrição de sua entrevista, bem como à análise da mesma feita pelo pesquisador.

Também esclarecemos que poderão ser publicadas, na dissertação de mestrado, citações com partes das entrevistas realizadas. As citações poderão ser acompanhadas de sua autoria, sendo necessário para isso a prévia e expressa autorização escrita do entrevistado. Essas citações com autoria se destinam a passagens das entrevistas cuja divulgação de autoria não possa prejudicar o entrevistado, mas sim contribuir para valorizar, reconhecer e destacar sua atuação

no processo de evolução do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães e na pesquisa e desenvolvimento da Vacina.

Tendo em vista que o tema da pesquisa envolve informações sobre uma tecnologia que está em processo de patenteamento, os rascunhos do texto da dissertação serão revisados pelo Coordenador do Projeto da vacina contra o vírus da febre amarela, bem como pela Coordenação de Gestão Tecnológica da Fiocruz.

Os possíveis benefícios que os sujeitos entrevistados terão com a pesquisa são:

1. O aperfeiçoamento da política e da gestão de pesquisa e desenvolvimento tecnológico na Fiocruz, beneficiando o trabalho dos entrevistados;
2. A divulgação e o reconhecimento do esforço realizado pelos entrevistados, o seu mérito, e os resultados alcançados no processo de evolução do CPqAM e LaViTE, e mais especificamente na pesquisa e desenvolvimento da Vacina de DNA contra o vírus da febre amarela;
3. Análises úteis para o planejamento das próximas etapas do desenvolvimento da Vacina.

Se o(a) senhor(a) concordar em participar da pesquisa, pedimos que assine este termo, em duas vias, sendo que uma ficará em seu poder e a outra comigo, informando que entendeu as explicações e que está concordando com elas.

Eu, _____,
 RG nº _____,
 domiciliado na Rua _____,
 nº _____, Bairro _____, Município/UF,
 _____,
 CEP: _____, tendo recebido as informações e ciente dos meus direitos acima relacionados, concordo em participar do estudo.

Assinatura: _____
 Data: ____/____/_____
 (sujeito da pesquisa)

Assinatura: _____
 (pesquisador)

OBS: Em caso de dúvidas ou questionamentos procurar o pesquisador Carlos Lucena de Aguiar (Nuplan-Nit/CPqAM), fone:(81) 21012657 – clucena@cpqam.fiocruz.br

ANEXO A – Nota técnica da GESTEC

NOTA TÉCNICA - GESTEC/NT 17/10

DEMANDA: Análise de trecho da dissertação de mestrado do Representante do NIT-IAM, Carlos Lucena, que descreve o processo inventivo da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela, enviado em 15/07/2010, por email.

O texto se refere ao processo de pesquisa e desenvolvimento do projeto que originou a invenção Vacina de DNA contra o vírus da Febre Amarela.

O documento, de 14 páginas, descreve com detalhes o processo inventivo idealizado pelos pesquisadores Ernesto Marques e Rafael Dhalia, inclusive, citando seus depoimentos.

O texto descreve de maneira genérica o estado da arte, a metodologia e os entraves científicos ao processo de desenvolvimento do produto. A abordagem utilizada pelo mestrando não permitiu a divulgação de dados constantes no referido pedido de patente, ainda em período de sigilo, que revelassem o detalhamento da invenção.

Desta forma, não houve comprometimento em relação ao período de sigilo tampouco quanto a divulgação de aspectos relevantes da descrição do pedido de patente.

Ainda ressaltamos que não observamos incorreções quanto às questões de propriedade industrial mencionadas no texto.

Rio de Janeiro, 21 de julho de 2010.

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética



PARECER DE RELATÓRIO FINAL

Título: 'Pesquisa e inovação em saúde: o caso da vacina de DNA contra o vírus da febre amarela.'

Pesquisador responsável: Carlos Lucena de Aguiar.

Instituição onde foi realizado o projeto: CPqAM/FIOCRUZ

Instituições envolvidas: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/
FIOCRUZ

Data de apresentação do projeto ao CEP/CPqAM: 13/11/2009

Data de apreciação do relatório final no CEP/CPqAM: 02/02/2011

Registro no CAAE: 0064.0.095.000-09

Prezado Sr. Carlos Lucena de Aguiar,

Após analisar o relatório final referente ao projeto em pauta na reunião do CEP/CPqAM que ocorreu dia 02 de fevereiro de 2011, informamos que o relatório final foi aceito, pois se encontra em concordância com a Resolução sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, número 196, de 10 e outubro de 1996 ([HTTP://www.cpqam.fiocruz.br/aggeu/doc/resolucao196-96.doc](http://www.cpqam.fiocruz.br/aggeu/doc/resolucao196-96.doc)).

Recife, 15 de fevereiro de 2011.

Giselle Campozana Gouveia

Coordenadora CEP/CPqAM/FIOCRUZ