

Ministério da Saúde  
FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ  
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

BEATRIZ GUERREIRO BASILIO COSTA

**PRODUÇÃO DE VACINA CONTRA FEBRE AMARELA POR  
LABORATÓRIO OFICIAL DURANTE EPIDEMIA: SITUAÇÃO CRÍTICA  
DO ESTOQUE E ESTRATÉGIA PARA CUMPRIMENTO DA DEMANDA**

Rio de Janeiro  
2019

Beatriz Guerreiro Basilio Costa

**PRODUÇÃO DE VACINA CONTRA FEBRE AMARELA POR LABORATÓRIO  
OFICIAL DURANTE EPIDEMIA: SITUAÇÃO CRÍTICA DO ESTOQUE E  
ESTRATÉGIA PARA CUMPRIMENTO DA DEMANDA**

Monografia apresentada ao curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Tecnologias Industriais Farmacêuticas do Instituto de Tecnologia em Fármacos como requisito parcial para a obtenção do grau de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientadora: Tatiana Aragão Figueiredo, D.Sc.  
Coorientador: Antonio de Pádua Risolia Barbosa, D.Sc.

Rio de Janeiro  
2019

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

C837p Costa, Beatriz Guerreiro Basilio

Produção de vacina contra Febre Amarela por laboratório oficial durante epidemia: situação crítica do estoque e estratégia para cumprimento da demanda. / Beatriz Guerreiro Basilio Costa. – Rio de Janeiro, 2019.

viii, 76 f. : il. ; 30 cm.

Orientadores: Tatiana Aragão Figueiredo e Antonio de Pádua R. Barbosa.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas, 2019.

Bibliografia: f. 70-76

1. Febre Amarela. 2. Epidemia. 3. Vacina. 4. Transferência de Tecnologia. 5. Setor Privado. I. Título.

CDD 615.1

Beatriz Guerreiro Basilio Costa

Monografia apresentada ao curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Tecnologias Industriais Farmacêuticas do Instituto de Tecnologia em Fármacos como requisito parcial para a obtenção do grau de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Tatiana Aragão Figueiredo, D.Sc. (orientadora)  
Farmanguinhos/Fiocruz

---

Antonio de Pádua Risolia Barbosa, D.Sc. (coorientador)  
Bio-Manguinhos/Fiocruz

---

Jorge Carlos Santos da Costa, D.Sc.  
Farmanguinhos/Fiocruz

---

Priscila Ferraz Soares, D.Sc.  
Bio-Manguinhos/Fiocruz

---

Diana Praia Borges Freire, M.Sc. (suplente)  
Bio-Manguinhos/Fiocruz

Rio de Janeiro  
2019

## DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à memória do  
meu pai e seus “raios de inteligência”.  
Saudade.

## **AGRADECIMENTOS**

À dra Tatiana Aragão Figueiredo, pela perfeita orientação e visão diferenciada, por todo conhecimento compartilhado, confiança depositada, compreensão no momento mais difícil e pela contribuição no meu desenvolvimento acadêmico.

Ao dr Antonio de Pádua Risolia Barbosa, pelo suporte para que esse trabalho realmente tivesse relevância.

À minha família. Meu refúgio, onde encontro minha maior e melhor torcida.

Aos funcionários da Seção de Envase de Vacinas Líquidas (SEVLQ) de Bio-Manguinhos. A certeza de que executariam as atividades sozinhos impecavelmente permitiu que eu me ausentasse para as aulas.

A todos os funcionários de Bio-Manguinhos, que responderam com compromisso e excelência à epidemia de febre amarela. Todos são os verdadeiros autores dessa monografia.

Aos integrantes da banca, pela gentileza de aceitarem o convite.

A todos aqueles que de alguma maneira contribuíram para o desenvolvimento desse trabalho.

A Deus. Por tudo.

*“O importante é não parar de perguntar. A curiosidade tem um motivo próprio para existir. Não podemos deixar de ficar pasmos quando contemplamos os mistérios da eternidade, da vida, da maravilhosa estrutura da realidade. Basta tentarmos entender um pouquinho desse mistério a cada dia. Nunca perder a curiosidade sagrada.”*

Albert Einstein

## RESUMO

A febre amarela é causada por um vírus, cuja transmissão ocorre pela picada de mosquitos *Haemagogus*, *Sabethes* ou *Aedes* em macacos (ciclo silvestre) ou de mosquitos *Aedes* em humanos (ciclo urbano). Essa doença é endêmica nas áreas de floresta tropical da África e das Américas Central e do Sul, com epidemias recorrentes em ambos continentes. Devido à indisponibilidade de tratamento antiviral para a febre amarela, os esforços se concentram em medidas preventivas, como controle do vetor e imunização através da vacina 17D. No Brasil, até a metade desta década, a vacinação era recomendada somente nas áreas endêmicas. Porém, no final de 2016 o país se deparou com o aumento do número de casos confirmados fora das áreas de recomendação vacinal, o que levou o governo brasileiro a ampliar o número de municípios com obrigatoriedade da vacina. Na tentativa de contenção da maior epidemia de febre amarela do país, foi solicitado o aumento na demanda de doses da vacina contra febre amarela à Bio-Manguinhos, um dos seis produtores mundiais, e único produtor nacional da vacina. Este trabalho analisou o histórico epidemiológico da febre amarela no Brasil, mostrando que a epidemia recente atingiu dimensões sem precedentes. Os elevados números de casos tanto em humanos quanto epizootias justificam a preocupação das autoridades sanitárias. Compilando o número de doses de vacinas produzidas por Bio-Manguinhos e destinadas ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) nas últimas duas décadas, verificou-se que, em 2017, a instituição realizou a segunda maior entrega de todo período analisado, em virtude da epidemia. O número de doses entregues da vacina 17DD quadruplicou em comparação ao ano anterior, correspondendo à praticamente metade do quantitativo total de doses de vacinas entregues ao Ministério da Saúde. Posto que as demandas do PNI e dos órgãos internacionais ainda são maiores do que a capacidade produtiva da vacina contra febre amarela em Bio-Manguinhos, o laboratório oficial estabeleceu, em 2017, uma estratégia de parceria com a empresa farmacêutica Libbs, contratada como *Contract Manufacturing Organization* (CMO). Este contrato está sendo implementado em etapas, e se refere ao processamento final da vacina contra febre amarela (o IFA continua sendo produzido por Bio-Manguinhos). Essa transferência de tecnologia para a indústria privada deve incrementar a produção da vacina 17DD buscando atender plenamente as demandas do Ministério da Saúde (MS) e das agências das Nações Unidas - Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF).

**Palavras-chave:** febre amarela, epidemia, vacina, transferência de tecnologia, setor privado

## ABSTRACT

Yellow fever is caused by a virus, that is transmitted by the bite of *Haemagogus*, *Sabethes* or *Aedes* mosquitoes on monkeys (wild cycle) or *Aedes* mosquitoes in humans (urban cycle). This disease is endemic in tropical rainforest areas of Central and South America and Africa, with recurrent outbreaks in both continents. Due to the unavailability of antiviral treatment for yellow fever, the efforts are focused on preventive measures such as vector control and immunization with the 17D vaccine. In Brazil, until the middle of this decade, vaccination was recommended only in endemic areas. However, by the end of 2016 the country faced an increase in the number of confirmed cases outside the vaccine recommendation areas, inducing the Brazilian government to increase the number of cities where vaccination is mandatory. In an attempt to stop the country's largest yellow fever outbreak, a bigger demand of yellow fever vaccine doses was requested from Bio-Manguinhos, one of the six yellow fever vaccine producers worldwide and the only national producer. This study analyzed the epidemiological history of yellow fever in Brazil, showing that the recent outbreak reached unprecedented dimensions. The high number of cases in both humans and epizootics justify the health authorities concern. When compiling the number of doses of vaccines produced by Bio-Manguinhos and destined to the PNI in the last two decades, it was verified that, in 2017, the institution had the second biggest delivery of all the analyzed period, due to the outbreak. There was a four-fold increase in the number of 17DD vaccine doses delivered when compared to the previous year, corresponding to almost half of the total amount of vaccine doses delivered to the Ministry of Health. Since the demand of the National Immunization Program (PNI) and international agencies are still greater than the productive capacity of the vaccine against yellow fever in Bio-Manguinhos, the official laboratory established, in 2017, a strategy of partnership with the pharmaceutical company Libbs, as Contract Manufacturing Organization (CMO). This contract is being implemented in stages, and refers to the final processing of the vaccine against yellow fever (Bio-Manguinhos keeps the bulk production in its own area). This technology transfer to private industry must increase the production of the 17DD vaccine in a way that Brazilian Ministry of Health (MoH) and United Nations agencies - Pan-American Health Organization (PAHO) and United Nations Children's Fund (UNICEF) - demands will be completely attended.

**Key-words:** yellow fever, outbreak, vaccine, technology transfer, private sector

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01.</b> Regiões endêmicas de febre amarela.....	11
<b>Figura 02.</b> Ciclos epidemiológicos da febre amarela.....	12
<b>Figura 03.</b> Estrutura do Complexo-Econômico Industrial da Saúde.....	24
<b>Figura 04.</b> Evolução do déficit da balança comercial da saúde.....	25
<b>Figura 05.</b> Série histórica do número de casos humanos confirmados para FA no Brasil, de 1980 a junho de 2018.....	39
<b>Figura 06.</b> Gráfico do número de casos x tempo, mostrando a distribuição dos casos humanos confirmados à SVS/MS.....	42
<b>Figura 07.</b> Gráfico do número de epizootias x tempo, mostrando a distribuição dos casos confirmados à SVS/MS.....	43
<b>Figura 08.</b> Distribuição dos casos humanos e epizootias em PNH confirmados para FA, por município provável de infecção.....	44
<b>Figura 09.</b> Dispersão do vírus FA no território brasileiro entre 2014 e 2018, de acordo com o monitoramento do período sazonal.....	46
<b>Figura 10.</b> Distribuição dos municípios segundo a recomendação de vacinação para controle de surto e prevenção da febre amarela durante o início da epidemia (2016/2017).....	47
<b>Figura 11.</b> Distribuição dos municípios segundo a recomendação de vacinação para controle de surto e prevenção da febre amarela durante o período 2017/2018.....	48
<b>Figura 12.</b> Doses de vacinas produzidas por Bio-Manguinhos e entregues ao Programa Nacional de Imunizações durante o período 2003 – 2017.....	50
<b>Figura 13.</b> Doses de vacinas contra febre amarela produzidas por Bio-Manguinhos, e dedicadas ao mercado internacional durante o período 2001 – 2017.....	51

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 01.</b> Produtores mundiais da vacina contra febre amarela.....	19
<b>Quadro 02.</b> Portfólio de vacinas de Bio-Manguinhos.....	22
<b>Quadro 03.</b> Dados do contrato estabelecido entre Bio-Manguinhos e Libbs farmacêutica para prestação do serviço de beneficiamento do processamento final da vacina febre amarela (atenuada) 5 e 10 doses e diluente para vacina febre amarela (atenuada) 5 e 10 doses.....	54
<b>Quadro 04.</b> Descrição dos serviços prestados pela empresa Libbs farmacêutica para processamento final da vacina febre amarela (atenuada) 5 doses e diluente para vacina febre amarela (atenuada) 5 doses, durante a 1ª fase do contrato estabelecido com Bio-Manguinhos.....	56
<b>Quadro 05.</b> Descrição dos serviços prestados pela empresa Libbs farmacêutica para processamento final da vacina febre amarela (atenuada) 5 e 10 doses e diluente para vacina febre amarela (atenuada) 5 e 10 doses, durante a 2ª fase do contrato estabelecido com Bio-Manguinhos.....	58

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01.</b> Demandas e entregas da vacina contra febre amarela durante as epidemias de 2016-2017.....	15
<b>Tabela 02.</b> Distribuição dos casos humanos de FA notificados à SVS/MS durante o monitoramento 2017/2018, por UF de provável infecção.....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

17D	Cepa do vírus usada na produção de vacina contra febre amarela
17DD	Subtipo D da cepa do vírus usada na produção de vacina contra febre amarela
17D-204	Subtipo 204 da cepa do vírus usada na produção de vacina contra febre amarela
17D-213	Subtipo 213 da cepa do vírus usada na produção de vacina contra febre amarela
AINEs	Antinflamatórios Não Esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BM	Bio-Manguinhos
BNDES	Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
CEIS	Complexo Econômico Industrial da Saúde
CMO	<i>Contract Manufacturing Organization</i>
CQ	Controle de Qualidade
CTV	Centro Tecnológico de Vacinas
DECIIS	Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde
DTP	Difteria, Tétano e Pertussis
FA	Febre amarela
FAV	Vírus da febre amarela
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
Hib	<i>Haemophilus influenzae b</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IFN-g	Interferon gama
IL-2	Interleucina-2
MIP1b	Proteína Inflamatória de macrófagos 1b
MMRV	Vacina tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela)
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde

PAHO	Pan-American Health Organization
PASNI	Programa Nacional de Autossuficiência em Imunobiológicos
PDP	Parcerias de Desenvolvimento Produtivo
PNH	Primatas não-humanos
PNI	Programa Nacional de Imunizações
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SE	Região Sudeste
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
TCD8	Linfócitos T CD8
TNFa	Fator de Necrose Tumoral
TVV	Vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola)
TT	Transferência de tecnologia
UNICEF	<i>United Nations Children's Fund</i>
VIP	Vacina Poliomielite Inativada
VOP	Vacina Poliomielite Oral
WFI	<i>Water for Injection</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>11</b>
<b>2.1</b>	<b>Febre amarela: transmissão e sintomas .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2</b>	<b>Epidemias de febre amarela no mundo .....</b>	<b>14</b>
<b>2.3</b>	<b>Vacina 17D: descoberta, composição, dosagem, principais produtores, contraindicações e efeitos colaterais.....</b>	<b>17</b>
<b>2.4</b>	<b>Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos.....</b>	<b>20</b>
<b>2.5</b>	<b>O Complexo Econômico Industrial da Saúde e as Parcerias de Desenvolvimento Produtivo .....</b>	<b>23</b>
<b>2.6</b>	<b>O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos e as transferências de tecnologia .....</b>	<b>28</b>
<b>2.6.1</b>	<b>Subcontratação/terceirização da produção e empresas <i>Contract Manufacturing Organization (CMO)</i>.....</b>	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>35</b>
<b>4.1</b>	<b>Objetivo Geral .....</b>	<b>35</b>
<b>4.2</b>	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>38</b>
<b>6.1</b>	<b>Análise de dados oficiais referentes aos casos de febre amarela no Brasil .....</b>	<b>38</b>
<b>6.1.1</b>	<b>Histórico de febre amarela no Brasil.....</b>	<b>38</b>
<b>6.1.2</b>	<b>Vigilância de casos humanos .....</b>	<b>40</b>
<b>6.1.3</b>	<b>Vigilância de epizootias em primatas não humanos (PNH).....</b>	<b>43</b>
<b>6.1.4</b>	<b>Aumento da circulação do vírus FA fora da área endêmica .....</b>	<b>45</b>

6.1.5	Ampliação das áreas de recomendação da vacinação contra febre amarela.	47
<b>6.2</b>	<b>Análise do histórico de entregas da produção de vacinas de Bio-Manguinhos</b>	<b>49</b>
6.2.1	Produção destinada ao Programa Nacional de Imunizações	49
6.2.2	Entregas internacionais da vacina 17DD	51
<b>6.3</b>	<b>Estabelecimento de parceria para prestação de serviço de produção da vacina febre amarela (atenuada) 5 e 10 doses e diluente para vacina febre amarela (atenuada) 5 e 10 doses</b>	<b>52</b>
6.3.1	Condições de contrato	54
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>59</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>68</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>70</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma zoonose causada pelo vírus da febre amarela (FAV), que é transmitido através da picada de mosquitos *Haemagogus*, *Sabethes* e *Aedes* infectados (Barnett, 2007; Causation, 1944), sendo os vetores da espécie *Aedes aegypti* os principais responsáveis pela transmissão urbana (Khormi & Kumar, 2014).

Prevalentemente, ocorrem períodos endêmicos em áreas rurais próximas a florestas. Estes são relacionados à infecção de pessoas não vacinadas que adentraram áreas com vírus circulante (Vasconcelos, 2003). Esporadicamente, são observadas epidemias nessas mesmas regiões, mas a grande preocupação gira em torno da introdução do vírus na área urbana, o que pode culminar numa epidemia de dimensões incalculáveis, cujo controle é extremamente difícil (Garske *et al.*, 2014).

A grande maioria da população desenvolve a forma branda da doença, apresentando sintomas como febre, fraqueza, enjoo, cefaleia e dores musculares. No entanto, 15-25% dos pacientes apresentam dor abdominal, vômito e icterícia, podendo culminar em letalidade. Casos fatais correspondem a 50% dos pacientes internados por febre amarela (Monath, 2008).

Não há tratamento antiviral específico para febre amarela. Desta forma, é preciso que o controle desta infecção seja feito de forma preventiva. Basicamente, são necessárias medidas de proteção pessoal e vacinação. A vacina atenuada 17D foi desenvolvida na década de 30, e até os dias atuais se mostra como a melhor opção de imunização contra FA por ter alta eficácia no controle da infecção e ser considerada segura (Staples, 2015).

Existem apenas seis países produtores da vacina contra FA no mundo, atualmente: França, Senegal, Estados Unidos, China, Rússia e Brasil. Dentre eles, somente quatro (incluindo Brasil) são pré-qualificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS). É esta pré-qualificação que habilita a exportação de vacinas. Sem ela, toda produção seria destinada apenas para uso doméstico (Barrett, 2017).

Atualmente, o maior produtor de vacina contra febre amarela no mundo é o Brasil, através do laboratório oficial Bio-Manguinhos/Fiocruz. Este laboratório atende às demandas de saúde pública, fornecendo produtos para o Ministério da Saúde

brasileiro e para as Nações Unidas. Normalmente, o número de doses requisitadas é dedicado ao atendimento de áreas endêmicas ou à formação de estoques estratégicos para atendimento de demandas emergenciais. Esses estoques são de extrema importância, uma vez que as epidemias são imprevisíveis e requerem uma resposta rápida (WHO, 2018b).

Desde o final de 2016, o Brasil tem sido afetado por uma grande epidemia de febre amarela. Dados do governo federal mostram ampliação de casos fora das áreas endêmicas, e também a expansão da área de circulação viral nas proximidades das grandes capitais metropolitanas, despertando a preocupação das autoridades de saúde com a doença (Brasil, 2017).

Com a epidemia, houve o aumento do número de cidades a serem incluídas no programa de vacinação contra febre amarela (SVS/MS, 2018a), e até 2019, essa imunização deve abranger todo o território nacional (Brasil, 2018c). Conforme é ampliado o número de cidades com recomendação de vacinação, aumenta a demanda ao laboratório produtor, Bio-Manguinhos, que atingiu sua máxima capacidade produtiva da vacina atenuada 17DD.

Para atendimento do número de doses requisitadas, Bio-Manguinhos buscou uma parceria com a empresa Libbs Farmacêutica, que tem condições técnico-operacionais semelhantes às do laboratório oficial. Essa transferência de tecnologia credita a indústria privada parceira para produção e fornecimento da vacina contra febre amarela para o governo federal.

Assim, este trabalho visa analisar as ações tomadas pelo único laboratório farmacêutico brasileiro responsável pelo fornecimento da vacina contra febre amarela para atendimento da demanda da vacina atenuada 17DD diante da epidemia de grandes proporções que se estabeleceu no Brasil nos últimos dois anos. Apesar de ter correspondido ao aumento súbito de produção, a organização atingiu sua máxima capacidade produtiva e precisou de uma alternativa para atendimento da demanda total do Estado.

A estratégia de transferência tecnológica do laboratório oficial para a iniciativa privada acontece no fluxo inverso do modelo das parcerias de desenvolvimento produtivo, que o instituto vem adotando há anos. Ao final, este trabalho pretende contribuir com uma análise crítica sobre as circunstâncias que levaram a instituição a

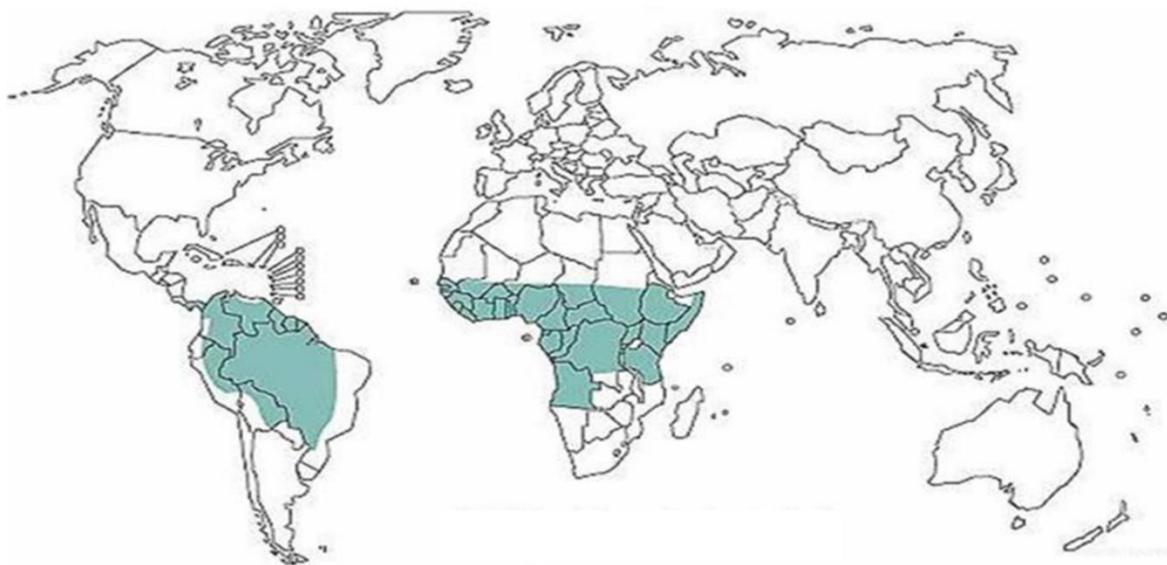
recorrer à essa estratégia, ponderando as condições desse modelo e analisando uma possível expansão para outros produtos, na tentativa de diminuir a vulnerabilidade do programa nacional de imunizações durante surtos epidêmicos.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Febre amarela: transmissão e sintomas

A febre amarela é uma doença infecciosa não contagiosa causada por um arbovírus do gênero *Flavivirus* e família *Flaviridae*, mesma família de outros vírus que causam doenças cujas recentes epidemias tiveram destaque como dengue, zika, febre do Nilo do Oeste, Rocio e encefalite de St. Louis (ICTV, 2017). O vírus da FA foi isolado por Adrian Stokes em 1927, de um paciente oriundo de Gana, chamado Asibi, dando nome à cepa viral (Litvoc, Novaes, & Lopes, 2018).

A doença é endêmica nas áreas de floresta tropical da África e das Américas Central e do Sul (Barnett, 2007; WHO, 2019b) (figura 01), com mais de quarenta países sendo classificados como de alto risco para a doença (WHO, 2013, 2017a). Estima-se que a FA atinja cerca de 200.000 pessoas por ano, especialmente no continente africano (Barnett, 2007; Monath & Vasconcelos, 2015).

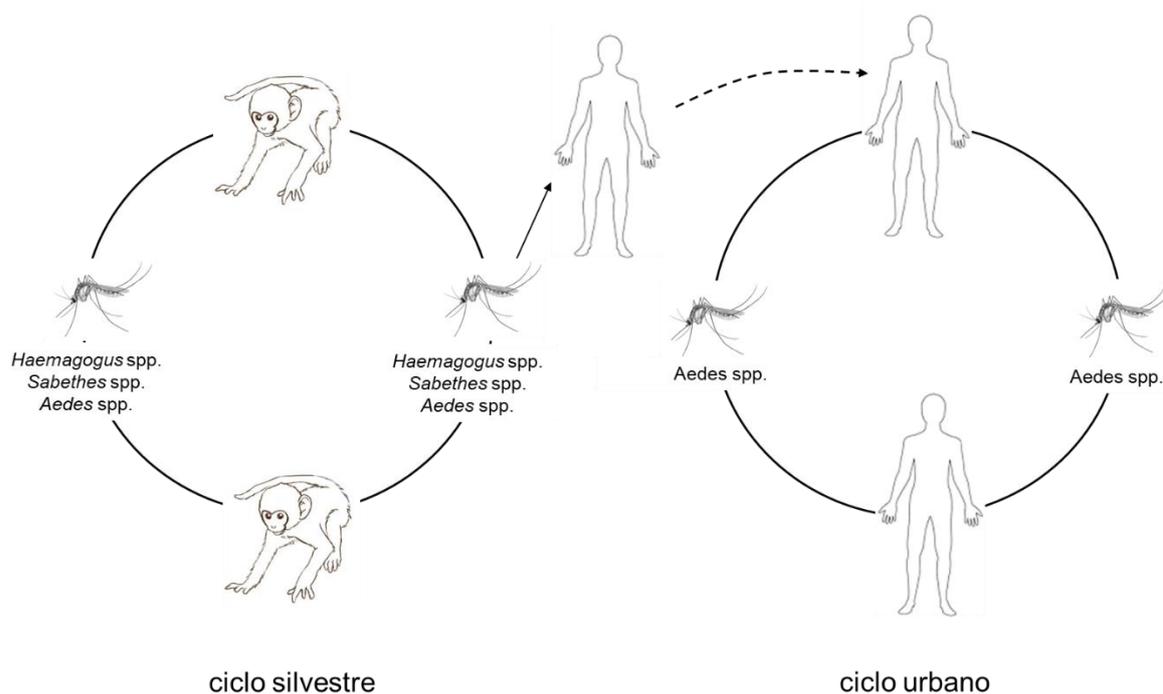


**Figura 01.** Regiões endêmicas de febre amarela. As áreas destacadas em azul correspondem às áreas com risco de transmissão da doença, que apresentam circulação viral entre o vetor e o reservatório (WHO, 2019b).

Basicamente, há dois ciclos epidemiológicos: o silvestre e o urbano (figura 02). O ciclo silvestre tem macacos (principalmente bugio, prego e sagui) como reservatório, e mosquitos como vetores - gêneros *Haemagogus* (*Haemagogus janthinomys*, *Haemagogus leucocelaenus* e *Haemagogus albomaculatus*) e *Sabethes*

(*Sabethes chloropterus* and *Sabethes albiprivus*) nas Américas, e gênero *Aedes* (*Aedes africanus*, *Aedes furcifer* e *Aedes simpsoni*) no continente africano (Barnett, 2007; Vasconcelos, 2003). No ciclo urbano, há transmissão do vírus interhumanos através da picada de mosquitos *Aedes* (principalmente *Aedes aegypti*) infectados (Khormi & Kumar, 2014). Casos da doença urbana são mais comuns nos países da África, enquanto que nas Américas não haviam casos desde 1954 (Litvoc *et al.*, 2018).

A maioria dos casos de FA relatados se referem aos indivíduos não vacinados que adentraram áreas de floresta onde o vírus é circulante (ciclo silvestre). Em ciclos de 5-10 anos, observa-se a intensificação dos casos em primatas (epizoóticos), aumentando a chance de infecção em humanos. O aumento da área epizoótica no centro-sul, e mais recentemente no sudeste, próximo às áreas mais populosas do país ampliou o risco de introdução do vírus na área urbana (Brasil, 2017).



**Figura 02.** Ciclos epidemiológicos da febre amarela (Fonte: elaboração própria).

De notificação compulsória, mesmo quando ainda sob suspeita, o maior número de ocorrências de FA se dá entre os meses de dezembro e maio, coincidindo com o período das chuvas. Cerca de 80% dos casos ocorrem em indivíduos do sexo

masculino, predominantemente entre 15-35 anos, refletindo a alta exposição desse grupo às áreas da floresta (Litvoc *et al.*, 2018).

Dados indicam que o tempo médio entre a picada do mosquito infectado e as primeiras manifestações de sintomas é de 3-6 dias, podendo atingir 10-15 dias (Paules & Fauci, 2017). Estima-se, no entanto, que metade dos indivíduos infectados pelo vírus da febre amarela desenvolvam a forma assintomática da doença (WHO, 2019c).

Classicamente, a febre amarela apresenta duas fases bem definidas pelas manifestações clínicas: a fase virêmica, que caracteriza casos leves e moderados (entre 20-30% dos casos), e cujos sintomas (febre alta, mialgia, cefaleia, falta de apetite e náusea) duram em torno de 4 dias, (Brasil, 2018a); e a fase toxêmica, quando o vírus se instala em tecidos como rins, fígado e baço. Esse quadro acomete cerca de 15% dos pacientes e é caracterizado por calafrios, agravamento da cefaleia e mialgia, e envolvimento de vários órgãos e sistemas (Paules & Fauci, 2017).

É na segunda fase que, posteriormente, se desenvolve a icterícia da pele que caracteriza a doença. Pode haver sangramento, disfunção renal com oligúria (Monath & Vasconcelos, 2015), bem como disfunção cardiovascular e comprometimento neurológico com convulsões (Paules & Fauci, 2017; WHO, 2019c). Até metade desses pacientes evolui para óbito em 10 a 14 dias e o restante se recupera sem sequelas significativas (Monath, 2008; Paules & Fauci, 2017; WHO, 2019c).

Não há tratamento com antivirais para FA (Monath & Vasconcelos, 2015). São aplicadas medidas preventivas - como controle dos vetores e vacinação - e, após infecção, medidas paliativas, de acordo com a gravidade do quadro. Para casos leves, não há necessidade de hospitalização, desde que haja acompanhamento em casa e possibilidade de acesso rápido aos serviços de saúde. Nesses casos, apenas medicações sem ação potencial sobre o fígado, como dipirona (evitando AINEs e paracetamol, devido ao risco de hepatotoxicidade), e hidratação são recomendadas (Brasil, 2018a).

Nos casos moderadamente severos e graves faz-se necessária hospitalização. Pacientes internados em enfermaria tem recomendação do controle da diurese e exames laboratoriais diários, ou se houver algum sinal de agravamento clínico (Wang *et al.*, 1996). Aos primeiros sinais de desidratação, recomenda-se iniciar a reposição

de fluidos intravenosos com solução salina. Pacientes com a forma maligna podem progredir com necessidade de intubação endotraqueal e ventilação mecânica dependendo da presença de sangramento gastrointestinal superior, do nível de consciência ou de insuficiência respiratória. Diálise muitas vezes também é necessária. Uso de protetores gástricos de rotina e transfusão de plasma casos de coagulopatia intensa ou hemorragia também são recomendados (Brasil, 2018a).

A vacinação contra febre amarela é imprescindível em três situações: para proteger populações residentes em cenários epidêmicos ou endêmicos; para imunizar pessoas que estejam se dirigindo para essas áreas de risco e para evitar que o vírus saia dessa área e seja exportado para outros países, via viajantes. No Brasil, até antes desta epidemia, a vacinação era recomendada nos estados do Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Goiás, Distrito Federal e Minas Gerais e alguns municípios dos estados do Piauí, Bahia, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. A OMS recomenda que os países que têm alto risco incluam a vacina no seu programa de imunização. A indicação é para que as crianças sejam imunizadas após os 9 meses de vida (WHO, 2013).

## **2.2 Epidemias de febre amarela no mundo**

A FA é endêmica nas áreas tropical e subtropical do continente africano, que acumula registros de casos da doença desde o século 15. As maiores epidemias ocorreram nas extremidades leste e oeste, mas as mais frequentes ocorrem na porção ocidental do continente. A ausência de casos na extremidade sul provavelmente se dá pela falta de um vetor apropriado. Assim como nas outras regiões endêmicas, a doença apresenta sazonalidade: 5-20 anos no oeste da África e 45 anos na região leste (Monath & Vasconcelos, 2015).

Na década passada, foram registradas epidemias em Burkina Faso (2004), Côté d'Ivoire (2001–2003), Etiópia (2013), Gana (2003), Guinéa (2000–2001, 2005), Libéria (2000–2001, 2004), Mali (2004), Senegal (2002–2003, 2006), Sudão (2003, 2005, 2012–2013), Togo (2006), e Uganda (2010) (Monath & Vasconcelos, 2015). Mais recentemente houve surtos em Angola e na República Democrática do Congo (2016) e na Nigéria (2017) (WHO, 2018d).

Desde 2008, observa-se aumento no número de casos de febre amarela nos países da África Central. A epidemia ocorrida em Uganda, em 2010, pela primeira vez em 15 anos, sinalizou para Sudão e Etiópia (países vizinhos) a possível reemergência do vírus (Markoff, 2013).

A epidemia ocorrida na África em dezembro de 2015, foi relatada como a maior no continente em mais de 20 anos (Kraemer *et al.*, 2017). Além das questões relativas à epidemia, essa ocorrência deixou as autoridades de saúde mundiais em alerta quando, em março de 2016, um grupo de trabalhadores chineses não vacinados e infectados pelo vírus da febre amarela retornaram para a China da zona de surto em Angola. O estoque global emergencial de 6 milhões de doses da vacina foi acionado e precisou ser repostado diversas vezes (tabela 01). O seu esgotamento levantou a preocupação de que a FA teria desdobramento incontrolável no leste e sudeste da Ásia, onde mosquitos *Aedes* são abundantes (Kupferschmidt, 2016).

**Tabela 01.** Demandas e entregas da vacina contra febre amarela durante as epidemias de 2016-2017 (WHO, 2018b).

Year – Année	Country – Pays	Request number – Numéro de demande	Vaccines requested – Vaccins demandés	% approved – Pourcentage approuvé	Vaccines shipped – Vaccins expédiés
2016	Angola	#1/2016	1 761 674	100%	1 761 700
	Angola	#2/2016	5 760 302	97%	5 593 400
	Angola	#3/2016	4 334 900	100%	4 334 900
	Uganda – Ouganda	#4/2016	714 579	100%	714 600
	Uganda – Ouganda	#4/2016 (bis)	61 670	100%	61 670
	DRC – RDC	#5/2016	2 201 792	100%	2 201 800
	Angola	#6/2016	5 871 868	57%	3 335 800
	DRC – RDC	#7/2016	3 260 760	33%	1 083 000
	Angola	#8/2016	1 663 610	Not approved – Non approuvé	N/A – ND
	DRC – RDC	#9/2016	5 770 000	100%	5 770 000
	Angola	#10/2016	3 100 000	100%	3 100 000
	Angola	#10/2016 (bis)	340 542	100%	340 500
	DRC – RDC	#11/2016	1 900 060	100%	1 906 100
2017	Brazil – Brésil	#1/2017	3 504 542	100%	3 504 700
	Nigeria – Nigéria	#2/2017	961 220	100%	961 220
	Nigeria – Nigéria	#3/2017	1 434 283	100%	1 434 283
	Nigeria – Nigéria	#4/2017	3 367 225	27%	895 325

Já nas Américas, os primeiros registros de febre amarela datam de 1648, apesar da doença ter se manifestado na península ibérica antes do século 17.

Acredita-se que tenha sido introduzida no continente através dos navios que chegavam à região carregando ovos do vetor. A primeira epidemia caracterizada como febre amarela se deu na península de Yucatan, no México (Staples & Monath, 2008; Wang *et al.*, 1996).

Aqui no Brasil, a febre amarela foi detectada no século 17, e desde então é observada atividade sazonal da doença em diferentes localizações do país. Em 1903, Oswaldo Cruz, então diretor de Saúde Pública, recebeu o desafio de combater uma epidemia de febre amarela no Rio de Janeiro. A doença era considerada um grande problema de saúde pública, e foi controlada em 1907, após Oswaldo estabelecer medidas de controle do mosquito (Franco, 1969).

Com 738 casos e 478 mortes, um surto de FA urbana aconteceu no Rio de Janeiro em 1928-1929. Em 1942, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) declarou o Brasil livre da FA (Tauil, 2010). Em 1967, o mosquito voltou a infestar os estados do Pará e do Maranhão, mas essa re-infestação durou pouco e o mosquito foi erradicado em 1973. Em 1976, o *A. aegypti* invadiu o Brasil novamente através do porto de Salvador, na Bahia, e se espalhou por todo o país, infestando mais de 80% das cidades brasileiras desde então (Ribeiro *et al.*, 2015). Não foram mais registrados casos de FA urbana, e a doença se manteve enzoótica, com casos humanos esporádicos (Moreno & Barata, 2011).

No final da última década (2008-2009), a FA reemergiu nas regiões central e sudeste do Brasil, causando um surto bem expressivo. Primeiramente, foram relatados casos nos estados do Pará, Tocantins e Goiás. Em 2009, a epidemia tomou grandes proporções em Goiás e Mato Grosso do Sul, e atingiu o sul do país. No estado de São Paulo houve 28 casos com 11 mortes (Brasil, 2009). A maioria deles detectada fora da área endêmica, onde não há cobertura vacinal (Monath & Vasconcelos, 2015). Como consequência, as autoridades de saúde pública intensificaram o programa de vacinação contra FA. No estado de São Paulo (SP), aproximadamente oito milhões de doses da vacina foram administradas entre 1999-2008. Esse valor corresponde a aproximadamente 19% de toda a população do estado.

O Brasil registrou um aumento no número de casos de febre amarela silvestre no final do ano de 2016, indicando o início da mais recente epidemia, que atingiu Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo, Bahia e Rio de Janeiro, que são áreas

densamente povoadas e sem histórico de cobertura de vacinação. Em poucos meses houve a morte de 3850 primatas e a notificação de 800 casos suspeitos com 435 indivíduos mortos, 274 confirmados como febre amarela (PAHO, 2017).

Além do Brasil, desde 1997 se observa uma maior circulação do vírus da FA na América do Sul. Foram detectados casos na Colômbia e no Peru (responsável por metade dos casos reportados no continente) e também em países como Paraguai e Argentina, que não registravam circulação do vírus há pelo menos 30 anos (Monath & Vasconcelos, 2015).

Em 2008, no Paraguai, foram detectados casos de FA em San Izidro e San Pedro. Poucas semanas depois, alguns casos foram diagnosticados no distrito de Laurety, na capital Assunção. Desde a década de 40 não se detectava febre amarela urbana nas Américas. Houve vacinação em massa e combate aos vetores, controlando a doença. Foram registrados 8 casos fatais (Monath & Vasconcelos, 2015). Neste mesmo período, na Argentina, foram reportados 5 casos de febre amarela silvestre com 1 morte na província de Misiones. Neste caso, foi detectada a participação de um vetor diferente até então: o *Sabethes albiprivus* (Goenaga *et al.*, 2012).

### **2.3 Vacina 17D: descoberta, composição, dosagem, principais produtores, contraindicações e efeitos colaterais**

Andrew Sellards, da universidade de Harvard e Jean Laigret, do instituto Pasteur, em Dakar, desenvolveram, em 1932, a primeira vacina contra febre amarela, a chamada “vacina francesa” (Monath, 2011). Apesar de ter sido um grande avanço e controlado a febre amarela na África nas décadas de 40 e 50, essa vacina apresentava muitos efeitos neurotrópicos, atribuídos ao método de atenuação do vírus (passagens em cérebro de ratos) (Barrett, 2017; Monath, 2011).

Paralelamente, Max Theiler - que havia participado do desenvolvimento da primeira versão da vacina – desenvolveu a cepa vacinal 17D a partir da cepa Asibi, bem menos neurovirulenta (obtida a partir de atenuação do vírus por passagens em embriões de aves com cérebro e medula espinhal removidos) (Barrett, 2017; Theiler & Smith, 1937). Essa descoberta, inclusive, rendeu a Theiler o prêmio Nobel, em 1951. A cepa 17D não apresenta viscerotropismo, neurotropismo, e com isso, a vacina é

considerada, até hoje, segura e imunogênica (de Menezes Martins, 2015; Smith, Penna, & Paoliello, 1938).

Apesar de ter sido um caso de sucesso, a vacina desenvolvida por Theiler (vacina 17D) apresentou algumas adversidades como variações na imunogenicidade, quando realizado um número maior de passagens na cepa viral. Houve alguns casos relacionados ao neurotropismo durante campanhas de vacinação em massa (J. Fox, Lennette, Manso, & Aguiar, 1942). Foi Henrique de Azevedo Penna que implementou melhorias na produção que garantiram aumento do rendimento e da segurança da vacina, como a produção a partir de lotes sementes, o que reduziu a variabilidade da potência, e os consequentes efeitos adversos (FIOCRUZ, 2017). Os casos de encefalite foram controlados quando a idade mínima limite para imunização foi fixada em 9 meses (6 meses diante epidemias) (de Menezes Martins *et al.*, 2015; Monath, 2008).

A vacina atenuada 17D é exemplo de intervenção profilática altamente bem-sucedida no controle da doença. Após décadas de uso, foram bem estabelecidas sua eficácia (imunogenicidade entre 90% e 98%) e segurança (1.255 reações adversas eventos para 333 milhões de doses aplicadas (Camacho *et al.*, 2005; Staples *et al.*, 2015). Inclusive, a metodologia utilizada atualmente para produção da vacina contra febre amarela ainda é muito similar à estabelecida na década de 40. A produção de vírus em ovos embrionados de galinha é bastante robusta, e, exceto aperfeiçoamento da tecnologia, permanece bem fiel à original (Barrett, 2017).

Há uma variabilidade dentre os diferentes produtores quanto à cepa vacinal utilizada. Existem 3 subtipos da cepa do vírus disponíveis atualmente: 17D-204, 17D-213 e 17DD. As três são originárias da cepa Asibi, porém passaram por distintos processos de passagem viral até atingir a cepa vacinal. Apesar de apresentarem pequenas diferenças a nível genômico (Duarte dos Santos *et al.*, 1995; Hahn, Dalrymple, Strauss, & Rice, 1987), estudos mostram que não há distinção entre imunogenicidade ou atenuação entre as subcepas (Chowdhury *et al.*, 2015; Pfister *et al.*, 2005).

Mundialmente, há apenas 6 produtores da vacina contra febre amarela. No quadro 01 são apresentadas as instituições, seus países e os subtipos das cepas utilizadas para produção da vacina. Estima-se que sejam produzidos entre 33 – 62

milhões de doses por ano. Boa parte dessa produção é destinada ao atendimento de áreas endêmicas e/ou para formação de estoques estratégicos, acionados nos casos de epidemias (WHO, 2018b). O maior produtor da vacina contra FA é o Brasil, através de Bio-Manguinhos, laboratório oficial federal integrante da Fiocruz.

**Quadro 01.** Produtores mundiais da vacina contra febre amarela. (\*) Instituições que receberam pré-qualificação da OMS para produção da vacina 17D (Barrett, 2017; WHO, 2018c).

<b>Subtipo da cepa</b>	<b>País</b>	<b>Organização</b>
17D-204	China	Instituto Wuhan de Produtos Biológicos
	Estados Unidos	Sanofi Pasteur
	<b>França</b>	<b>Sanofi Pasteur *</b>
	<b>Senegal</b>	<b>Instituto Pasteur *</b>
17D-213	<b>Rússia</b>	<b>Instituto Chumakov *</b>
17DD	<b>Brasil</b>	<b>Bio-Manguinhos *</b>

No quadro acima estão destacados os países que receberam pré-qualificação da OMS para produção da vacina 17D. Essa pré-qualificação consiste no atendimento às estritas normas de qualidade, segurança e eficácia estabelecidas pela organização, que acompanha continuamente todo processo. É o processo de pre-qualificação que credita a instituição a fornecer o produto para as agências da ONU (Barrett, 2017). Cada vez mais os países em desenvolvimento produtores têm se destacado no atendimento à demanda da OMS. A lista desses países está disponível no site da organização (WHO, 2018c), e dentre eles está o Brasil, representado por Bio-Manguinhos. Desde 2002, a vacina 17DD produzida por Bio-Manguinhos foi entregue à 74 países, através da ONU (Pagliusi *et al.*, 2013).

A vacina 17DD é liofilizada e, após reconstituída, gera doses de 0,5ml, administrada via subcutânea. Cada dose deve conter 1000UI, no mínimo. Em 2016, a OMS passou a indicar única dose da vacina ao longo da vida, eliminando a recomendação de reforço a cada 10 anos (WHO, 2013). Essa medida foi tomada com base em estudos prévios que constataram que anticorpos neutralizantes são detectáveis até 30 anos após a vacinação (Poland *et al.*, 1981).

Uma dose da vacina contra FA induz uma forte resposta imune, através da modulação de citocinas e quimiocinas como IFN-g, TNF $\alpha$ , IL-2 e MIP1b. (Akondy *et al.*, 2009; Poland *et al.*, 1981). Apesar do alto título de anticorpos após anos da imunização contra febre amarela ser a principal razão pelas quais a dose única ter sido recomendada pela OMS (WHO, 2013), alguns autores relatam que não só a resposta humoral, mas também a resposta celular via TCD8 estaria envolvida na proteção pós-vacinal (Akondy *et al.*, 2009; Reinhardt *et al.*, 1998).

A vacina é contraindicada para crianças abaixo dos 6 meses de vida; grávidas e lactentes; pessoas infectadas com HIV; pessoas com sensibilidade ao antígeno do ovo ou que tenham imunodeficiência severa. No entanto, mediante uma epidemia ou viagem para área endêmica, um médico deve ser consultado para melhor avaliação sobre benefícios e riscos da vacina para tomada de decisão (WHO, 2013).

Durante a epidemia de febre amarela de 2015/2016 em Angola e na República Federativa do Congo, foi necessário adotar o fracionamento da vacina, uma vez que não havia doses suficientes para atender toda a população a ser imunizada. Esta estratégia já havia sido levantada e estudada, em face da crescente demanda do produto acompanhada da limitada capacidade de ampliação da produção (Campi-Azevedo *et al.*, 2014; Monath *et al.*, 2016). Na ocasião, a dose fracionada (1/5 da dose usual) ofereceu uma boa resposta na contenção da epidemia. Esta estratégia também foi adotada em 2018 para a vacinação parte da população nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia. Estudos sugerem que o uso de doses fracionadas levam à produção de anticorpos neutralizantes em níveis equivalentes à dose convencional (WHO, 2017b). No entanto, a duração da proteção nesses casos ainda não é conhecida. Um estudo feito por Bio-Manguinhos sugere que a dose fracionada oferece proteção por 8 anos (de Menezes Martins *et al.*, 2018).

## **2.4 Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos**

A necessidade de investimento na prevenção e controle de doenças que já tinham imunização disponível motivaram ações do governo que garantissem melhor estruturação da produção de imunobiológicos no Brasil, no final do século passado. Na década de 70, foi criado o Programa Nacional de Imunizações (PNI), com o intuito de estender a vacinação às áreas rurais, aperfeiçoar a vigilância epidemiológica em

todo o território nacional, capacitar laboratórios oficiais para a respaldarem com diagnóstico, instituir pelo menos um laboratório nacional de referência para o controle de qualidade das vacinas, racionalizar sua aquisição e distribuição e uniformizar as técnicas de administração, além de promover a educação em saúde para aumentar a receptividade da população aos programas de vacinação (Temporão, 2003b).

A expansão do PNI gerou um considerável aumento das necessidades de imunobiológicos no país, o que obrigou o Estado a recorrer à importação porque a produção nacional não era capaz de atender. Em função desse cenário de dependência do mercado produtor externo, e da situação crítica dos laboratórios nacionais, o Ministério da Saúde adotou algumas medidas que culminaram na elaboração do Programa de Autossuficiência Nacional em Imunobiológicos (PASNI), em 1985. O PASNI foi formulado com objetivo de fortalecimento do parque produtor nacional, com ampliação da produção nacional de imunobiológicos, tanto em capacidade quanto na diversificação das vacinas produzidas no país. Este programa também visava o estabelecimento de um Sistema Nacional de Controle de Qualidade dos imunobiológicos utilizados pelo PNI (Temporão, 2003a). Dentre os laboratórios envolvidos nestes programas governamentais, que têm hegemonia estatal, está Bio-Manguinhos.

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos ou Bio-Manguinhos é a unidade da Fiocruz responsável pelo desenvolvimento e produção de vacinas, kits diagnósticos e biofármacos para atendimento prioritário às demandas do Ministério da Saúde, garantindo autossuficiência em vacinas essenciais para o calendário básico de imunização (Bio-Manguinhos, 2018). O engajamento e comprometimento com a saúde pública nacional são nitidamente colocados nos princípios de Bio-Manguinhos, cuja missão é “Contribuir para a melhoria dos padrões de saúde pública brasileira, por meio de inovação, desenvolvimento tecnológico, produção de imunobiológicos e prestação de serviços para atender prioritariamente às demandas de saúde do país”. E o compromisso fica ainda mais incisivo quando apresentada a visão da instituição, que é “Ser a base tecnológica do Estado brasileiro para as políticas do setor, e protagonizar a oferta de produtos e serviços de interesse epidemiológico, biomédico e sanitário” (Bio-Manguinhos, 2018).

Para atender esses conceitos, Bio-Manguinhos pratica os seguintes valores: compromisso com o acesso da população brasileira a insumos e serviços estratégicos

de saúde; ética e transparência; inovação; valorização das pessoas; excelência em produtos e serviços; responsabilidade socioambiental; integração institucional; empreendedorismo; compromisso com resultados; foco no cliente; sustentabilidade (Bio-Manguinhos, 2018).

O instituto foi inaugurado em 1976, para reorganizar a produção de vacinas na Fiocruz, visando o fornecimento para o recém-criado PNI (Barbosa *et al*, 2015). E é no Complexo Tecnológico de Vacinas (CTV), um dos maiores centros de produção da América Latina, instalado no campus de Manguinhos, que toda a sua produção é concentrada até os dias atuais.

Atualmente, Bio-Manguinhos tem 10 vacinas no seu portfólio (quadro 02) (Bio-Manguinhos, 2018). A vacina meningocócica AC foi o primeiro produto a ser produzido, após transferência, em 1976, pelo instituto Meriéux. Posteriormente, na década de 80, foram incorporadas as tecnologias para produção da vacina oral contra poliomielite e também da vacina contra sarampo. A compensação da produção local destas vacinas veio não muito tempo depois, com a erradicação da poliomielite no Brasil em 1994, e do sarampo, em 2000 (Barbosa *et al.*, 2015).

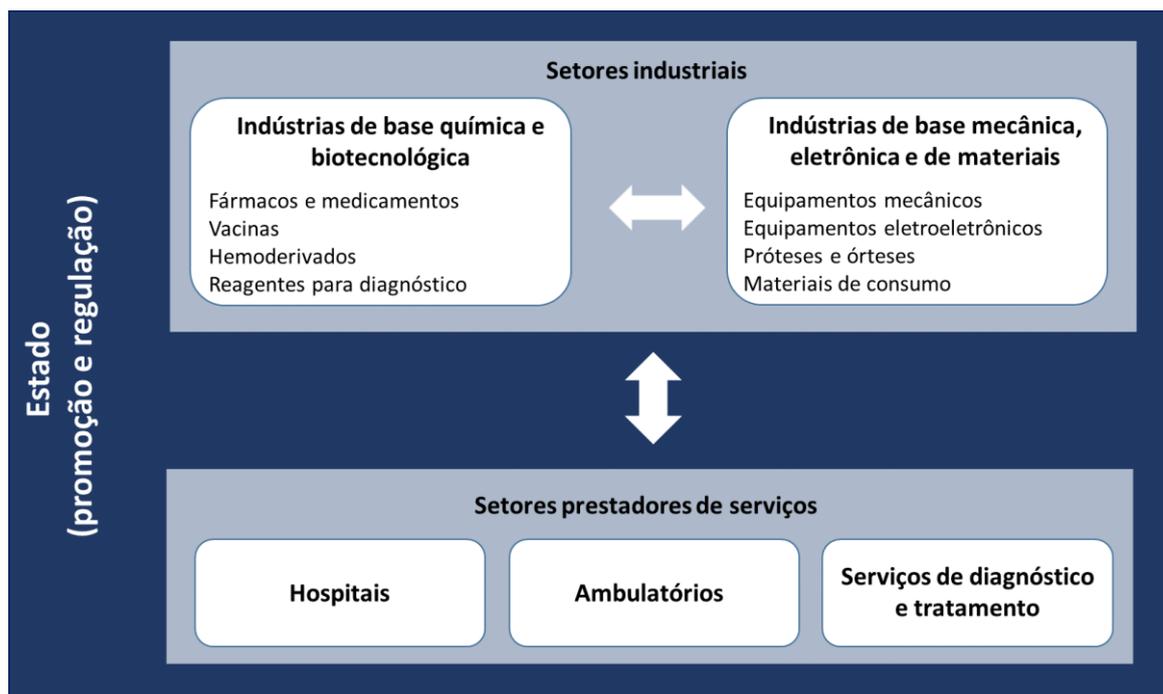
**Quadro 02.** Portfólio de vacinas de Bio-Manguinhos (Bio-Manguinhos, 2018).

<b>Linhas de vacinas</b>	<b>Bacterianas</b>	Difteria, tétano, pertussis e <i>Haemophilus influenzae b</i> (conjugada) (DTP e Hib) - 5 doses
		<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B (Hib) - 1 e 5 doses
		Meningocócica AC (polissacarídica) - 10 doses
		Pneumocócica 10-valente - 1 dose
	<b>Virais</b>	Febre amarela (atenuada) - 5, 10 e 50 doses
		Poliomielite 1 e 3 oral (atenuada) (VOP) - 25 doses
		Poliomielite Inativada (VIP) - 10 doses
		Rotavírus Humano - 1 dose
		Tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) (TVV) - 10 doses
		Tetravalente viral (sarampo, caxumba e rubéola e varicela) (MMRV) - 1 dose

## **2.5 O Complexo Econômico Industrial da Saúde e as Parcerias de Desenvolvimento Produtivo**

As políticas e ações voltadas para o sistema de saúde do Brasil, nos últimos anos, explicitam a importância estratégica deste setor, cujas decisões extrapolam sua área específica. Os custos com saúde no país geram um impacto tão grande no orçamento (destaque para os biofármacos, que representam somente 4% dos produtos adquiridos, mas correspondem a quase 70% do total gasto) (Barbosa *et al.*, 2015), que os segmentos econômicos começaram a reconhecer a importância de uma análise mais profunda e sistêmica tanto das carências quanto das possibilidades de atendimento das demandas sanitárias da população. Foi sob esse olhar diferenciado, que surgiu o Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS), no início dos anos 2000 (Gadelha, 2003).

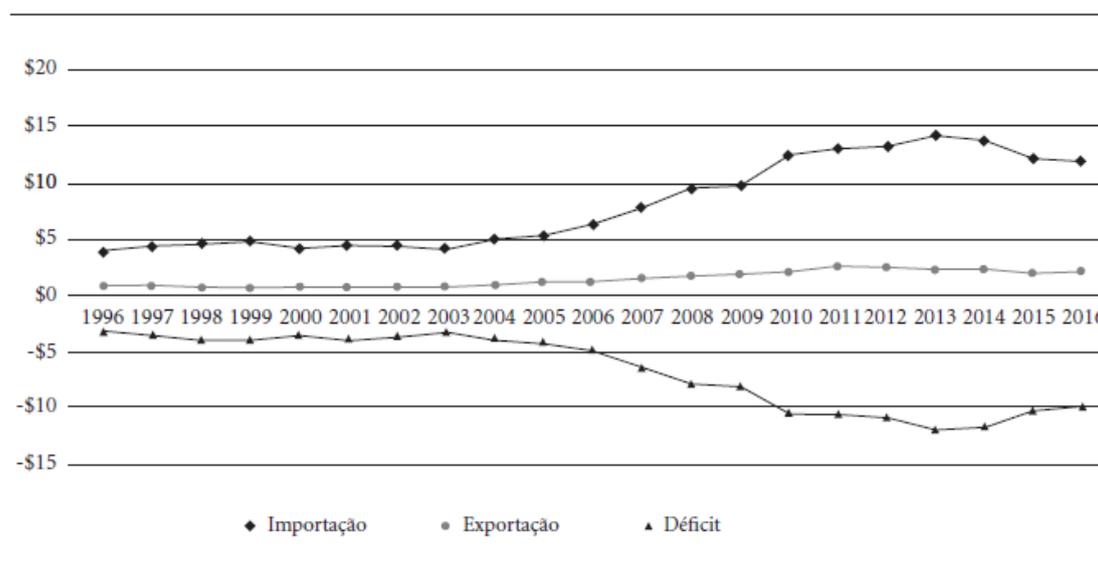
O CEIS consiste na interação entre setores industriais de base química/biotecnológica (fármacos, medicamentos, imunobiológicos, vacinas, hemoderivados e reagentes) e de base mecânica, eletrônica e de materiais (equipamentos mecânicos, eletrônicos, próteses, órteses e materiais) com os serviços de saúde (hospitais, serviços de saúde e de diagnóstico) (figura 03). É nítida a característica sistêmica do complexo, que faz articulação entre as áreas política, econômica e social. Destaca-se, no entanto, o setor de serviços, que se apresenta como foco dessa estrutura, uma vez que a produção dos outros dois setores envolvidos (químico/biotecnológico e mecânico/eletrônico/materiais) conflui para os prestadores de serviço (Gadelha, 2003).



**Figura 03.** Estrutura do Complexo-Econômico Industrial da Saúde (Adaptado de Gadelha, 2003).

A dinâmica do CEIS se baseia, de uma forma geral, na identificação das necessidades de produtos e serviços de saúde pelos prestadores, cujas demandas são então absorvidas pelas indústrias públicas nacionais, que por sua vez, devem receber investimento e serem capacitadas tecnologicamente pelo Estado para que consigam ofertar esses artigos de forma contínua e robusta. Essa cadeia viva de relacionamentos (esse dinamismo acontece porque são consideradas mudanças no perfil demográfico e epidemiológico, e novas demandas tecnológicas para a atenção à saúde) é essencial para o objetivo do complexo, que é o aumento da autonomia com a consequente diminuição da vulnerabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS) quanto a bens e serviços (Gadelha, 2006; Gadelha, 2003)

A lógica desse complexo consiste na interface entre os sistemas de saúde e de inovação. Mas apesar da sua relevância estratégica, a base produtiva e tecnológica brasileira em saúde ainda é muito frágil e primitiva, dificultando a garantia de cumprimento da premissa do SUS: oferta universal de bens e serviços de saúde. A figura 04 mostra que em 20 anos, as importações e o déficit aumentaram exponencialmente, acompanhando o crescimento do SUS. A função do CEIS é exatamente diminuir a dependência do mercado externo, funcionando como um catalisador de inovação para saúde (Gadelha & Temporão, 2018).



**Figura 04.** Evolução do déficit da balança comercial da saúde (valores em US\$ bilhões) (Gadelha & Temporão, 2018).

No informe número I, os autores sugerem que, para se estabelecer uma base endógena robusta de inovação na área da saúde, deveria ser implementado o mesmo modelo das áreas de energia e agropecuária. A estrutura desse modelo consiste numa instituição-chave do Estado (Petrobrás e Embrapa, respectivamente) fazendo a articulação com instituições privadas, e servindo como referência de inovação na área. A Fiocruz, que permeia praticamente todas os setores do CEIS, e está em expansão no país, funcionaria como essa instituição, no nicho da saúde. Ainda segundo os autores, esse processo traria um novo padrão de inovação tecnológica em saúde, qualificando o país para o competitivo mercado internacional. (Gadelha *et al*, 2010)

O Estado tem papel central no CEIS. A orientação nos investimentos e o seu poder de compra, dentre outras estratégias, alimentam o potencial econômico e social do CEIS e viabilizam a busca ao cumprimento do objetivo do complexo. O Ministério da Saúde fomenta a produção pública de tecnologias estratégicas para o SUS e consolida a estratégia nacional de fomento, desenvolvimento e inovação no âmbito do CEIS, por meio da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde (DECIIS/SCTIE) (Gadelha *et al*, 2012).

No início desta década, em abril de 2012, foram lançadas as Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP). Dentro do escopo do CEIS, as PDP surgem como uma ação específica, coordenada pelo Ministério da Saúde, como a forma concreta de efetivar o poder de compra para transformação do sistema de saúde (Rezende, 2013; Silva & Rezende, 2017).

As PDP visam ampliar o acesso a medicamentos e produtos para saúde considerados estratégicos (fármacos, medicamentos, adjuvantes, hemoderivados e hemocomponentes, vacinas, soros, produtos biológicos ou biotecnológicos de origem humana, animal ou recombinante, produtos para a saúde, tais como equipamentos e materiais de uso em saúde, produtos para diagnóstico de uso "in vitro" e "software" embarcado no dispositivo médico ou utilizado na transmissão de dados em saúde, na recuperação, reconstrução e processamento de sinais e imagens ou na comunicação entre dispositivos) para o SUS, por meio do fortalecimento do complexo industrial do país. Seu objetivo principal é financiar o desenvolvimento nacional para reduzir os custos de aquisição dos medicamentos e produtos que atualmente são importados ou que representam um alto custo para o sistema (Brasil, 2014).

O modelo das PDP consiste na parceria entre a empresa detentora da tecnologia e uma instituição pública qualificada (destaque para a Fiocruz e o Butantan), que então passa a produzir localmente produtos (normalmente de alto custo e grande complexidade tecnológica) que eram adquiridos no mercado (com grande participação de importações). As compras são realizadas centralizadamente pelo MS, para atender ao SUS. No lugar de um simples processo administrativo, as compras públicas se tornam um instrumento de capacitação tecnológica e desenvolvimento da base produtiva do CEIS (Gadelha & Temporão, 2018).

Seguindo a premissa do CEIS, a atuação estatal também se mostra muito forte na PDP. O instrumento das PDP foi elaborado sob a coordenação do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC), em parceria com os ministérios da Fazenda e da Ciência e Tecnologia – além de instituições como o Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), que oferece empréstimos com taxas reduzidas e condições favoráveis, para atrair indústrias privadas brasileiras (Barbosa *et al.*, 2015).

É a Portaria nº 2.531, de 12 de novembro de 2014, que traz as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o SUS e o estabelecimento das PDP e regulamenta os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação. Em uma outra portaria, publicada anualmente, é divulgada a lista definida pelo MS de produtos estratégicos para o SUS (e que então são passíveis de PDP). São considerados critérios como a importância do produto e seu custo para o SUS, aquisição centralizada do produto pelo Ministério da Saúde ou passível de centralização, o interesse de produção nacional do produto e de seus insumos farmacêuticos ativos ou componentes tecnológicos críticos relevantes para o CEIS, e a dependência expressiva de importação do produto nos últimos três anos. Também são avaliadas incorporações tecnológicas recente no sistema e se o produto é negligenciado ou tem potencial risco de desabastecimento (Brasil, 2014).

As PDP acontecem em 4 fases: I - proposta de projeto de PDP (fase de submissão e análise da viabilidade da proposta e, em caso de aprovação, celebração do termo de compromisso entre o Ministério da Saúde e a instituição pública); II - projeto de PDP (início da fase de implementação da proposta de projeto de PDP aprovada e do termo de compromisso); III - PDP (início da fase de execução do desenvolvimento do produto, transferência e absorção de tecnologia de forma efetiva e celebração do contrato de aquisição do produto estratégico entre o Ministério da Saúde e a instituição pública); e IV - internalização de tecnologia: fase de conclusão do desenvolvimento, transferência e absorção da tecnologia objeto da PDP em condições de produção do produto objeto de PDP no país e portabilidade tecnológica por parte da instituição pública) (Brasil, 2014).

A assinatura da PDP, per se, não garante a execução das atividades. É preciso o envolvimento das partes, para que o contrato chegue à fase de transferência tecnológica, ou é cancelado em pouco tempo (Barbosa *et al.*, 2015). Além disso, a instabilidade do contexto político nacional e da instituição contemplada influenciam consideravelmente no bom andamento da parceria. Mas apesar das adversidades, resultados positivos têm sido observados: entre 2011 e 2014, as entregas de produtos provenientes de PDP aumentaram 134% (Gadelha & Temporão, 2018).

## 2.6 O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos e as transferências de tecnologia

Transferência de tecnologia (TT) é o processo de compartilhamento de conhecimento, tecnologia, métodos de produção e estrutura entre companhias privadas, agências ou laboratórios governamentais, universidades e outras instituições, garantindo que o desenvolvimento científico e tecnológico sejam acessíveis para uma maior quantidade de usuários. Geralmente, as transferências de tecnologia promovem o fortalecimento na cadeia produtiva da receptora da tecnologia (Barbosa, 2009; Bozeman, 2000). Graças à essa característica, as TT tiveram um importante papel na construção de capacidade tecnológica de países em desenvolvimento com produção das vacinas de Hib, influenza e meningocócica conjugada (Beurret *et al*, 2012; Hendriks, 2012).

O processo de transferência de tecnologia pode acontecer em diferentes modelos. A escolha é feita com base nas condições da transferência, no contexto em que ela ocorre, na estratégia de cooperação que se pretende com o fornecedor nas necessidades das partes envolvidas e no objeto/propósito do acordo. Na literatura, é possível encontrar descrição de TT na forma de licenciamento de tecnologia, subcontratação, contrato de suporte, *franchising*, *turn-key*, *joint ventures*, aliança estratégica, entre outras (Kumar, Kumar, & Persaud, 1999; Kuzniatsou, 2013).

De forma sucinta, temos que o licenciamento consiste na venda dos direitos de uso de tecnologia (em forma de patente, processos ou conhecimento técnico) pela instituição detentora para outra empresa, em troca de pagamento de royalties ou outra compensação acordada num acordo contratual; a subcontratação sendo a contratação de etapas de fabricação, produção de componentes ou peças por empresas terceirizadas, para serem incorporados no produto posteriormente; já no contrato de suporte, o detentor da tecnologia fornece um atendimento muito particular em todas as fases da parceria, garantindo total transferência tanto de tecnologia quanto de conhecimento. O *franchising* aparece como variação do licenciamento, onde todo o negócio é licenciado, e a empresa receptora da tecnologia adquire direitos de propriedade; o modelo de *turn-key* se resume à empresa detentora da tecnologia sendo responsável pela construção e instalação de toda estrutura, transferindo a responsabilidade de operação, após um tempo acordado, para o receptor, que então assume o processo; e as *joint ventures*, quando

duas ou mais empresas se juntam para executar um negócio de interesse comum. Já o acordo de aliança estratégica é estabelecido entre duas ou mais grandes companhias, onde são exploradas as especificidades de cada em busca do desenvolvimento de tecnologias inovadoras (Kuzniatsou, 2013; Saad, 2000).

Grande parte das vacinas produzidas por Bio-Manguinhos foram absorvidas por transferência de tecnologia de indústrias parceiras. O primeiro produto a ser transferido foi a vacina meningocócica, em 1976. Pouco depois, na década de 80, um acordo entre o governo brasileiro e instituições japonesas - Instituto Biken, da Universidade de Osaka/Japão e Japan Poliomyelitis Research Institute - trouxeram para o instituto a tecnologia para a produção das vacinas sarampo e poliomielite oral, respectivamente. Ambas doenças foram erradicadas do Brasil graças à produção local das respectivas vacinas (Barbosa, 2009). Atualmente, como agente estratégico do CEIS, Bio-Manguinhos tem 14 PDP assinadas. Dessas, 4 já estão com a transferência de tecnologia em andamento (Ponte, 2018).

### **2.6.1 Subcontratação/terceirização da produção e empresas *Contract Manufacturing Organization (CMO)***

A estratégia de subcontratação (também conhecida como terceirização ou *outsourcing*) de etapas específicas ou de um processo na sua totalidade já é aplicada há bastante tempo. Os primeiros registros desta tática são da segunda guerra mundial, quando a indústria bélica americana terceirizou suas atividades de suporte para focar em desenvolvimento e produção de armas (Vieira, 2009). Com aplicação mais recente no Brasil, a terceirização de serviços se mostra positiva quanto à redução de custos, incorporação de tecnologias e melhoria na qualidade dos serviços. Em contrapartida, há riscos de perda de controle sobre as atividades e divulgação de dados sigilosos (Graf & Mudambi, 2005; Harris *et al*, 1998).

Um contrato de terceirização é mais complexo do que uma compra, por exemplo. Esse processo envolve pessoas, instalações, equipamentos, logística, além da transferência de tecnologia. E é graças a essa complexidade que os serviços terceirizados vêm ganhando cada vez mais importância na economia global, sendo considerada uma das ferramentas mais poderosas (Belcourt, 2006).

Os fatores que levam indústrias à terceirização são classificados em diferentes grupos, de acordo com a interpretação de cada autor. A redução de custos (já que a

contratada consegue realizar o serviço com custo menor do que a contratante, por ser especializada) se destaca, e é comum a todas as visões (Andrade & Furtado, 2005; Dinkelmann, 2009; Nassimbeni, Sartor, & Dus, 2012).

Além da questão econômica (redução dos custos), há outros cinco grupos macro de fatores que induzem as indústrias à terceirização, segundo Chase e colaboradores: motivos organizacionais (melhoria da eficácia pelo foco no serviço que a empresa domina; aumento da flexibilidade para atender às condições de mudança de negócio; demanda por produtos, mercados e tecnologia; transformação da organização; aumento do valor do produto e serviço; satisfação do cliente e dos acionistas); busca de melhorias (melhoria no desempenho operacional, com aumento da produtividade e da qualidade, tempos de ciclos mais curtos, e assim por diante; obtenção de expertises, tecnologias e know-how que não estão disponíveis por outra maneira; melhoria no controle e gerenciamento; melhoria no gerenciamento de riscos; aquisição de ideias inovadoras; melhoria da imagem e credibilidade por meio da associação com terceiros superiores); motivos financeiros (redução nos investimentos em ativos e liberação dos recursos para outros propósitos; geração de caixa através da transferência de ativos para terceiros); busca de receitas (ganho de acesso ao mercado e oportunidade de negócios através da rede do terceiro; aceleração da expansão através do desenvolvimento da capacidade, dos sistemas e dos processos dos terceiros; expansão de vendas e capacidade de produção; exploração das habilidades existentes comercialmente); e estímulo aos funcionários (proporcionar uma carreira profissional com mais perspectivas aos funcionários; aumentar o comprometimento e a motivação nas áreas não centrais da empresa) (Silva, 2016).

Também no ramo das indústrias farmacêuticas, o cenário de centralização de toda produção e a imposição de limites de acesso à terceiros têm sido abandonado cada vez mais. A terceirização nas diversas etapas da cadeia tem se expandido recentemente, acompanhando o crescimento, e a nova realidade do setor (Andrade & Furtado, 2005; Setem, 2015).

A complexidade dos seus processos e toda regulação que os envolve fazem com que a empresa farmacêutica que pretende terceirizar um serviço (é possível buscar parceria desde as atividades de pesquisa e desenvolvimento, de produção do insumo farmacêutico ativo -IFA-, de processamento final - incluindo etapas como

embalagem-, ensaios clínicos e vendas) ou até mesmo todo processo produtivo, procure parceiros que tenham condições operacionais semelhantes às suas, com capacidade de ofertar uma gama de serviços que contemplem o ciclo de vida de um produto desse nicho. Além disso, para que uma instituição farmacêutica terceirize estrategicamente, é necessário que sua relação com os principais parceiros seja estabelecida por meio de discussões persistentes, objetivos em comum e responsabilidade para operar de maneira eficaz frente aos desafios dispostos (PharmaLive, 2011).

A escolha pela terceirização pode evitar o gasto de elevados montantes diante investimentos de alto risco, como o lançamento de um novo medicamento no mercado. Considerando incerto o sucesso do produto, o aporte na construção de uma nova linha de produção ou mesmo em uma fábrica dedicada a um determinado produto pode ser muito significativo. Utilizando a estratégia de terceirização dos serviços de produção em plantas BPF, as empresas de biotecnologia podem adiar a construção de novas plantas de bioprocessamento até que estejam certas de que poderão operar suas linhas de forma eficiente, em termos de custo. Outro fator que geralmente impulsiona o movimento de fragmentação é a ausência de capacidade interna para realização dos lotes de produção a serem utilizados nos testes clínicos de fase III. Nesse momento, um determinado fármaco ou biomedicamento já deve estar sendo fabricado na sua escala comercial de produção dado as exigências regulatórias (Silva, 2016).

A questão regulatória dos serviços de terceirização das etapas de produção, análises de controle de qualidade, transporte e armazenamento de medicamentos e produtos biológicos no Brasil, é regida pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC - da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA - número 234, de 21 de junho de 2018, que revogou a RDC 25, de 29 de março de 2007, que regulava os processos até então. A RDC vigente define terceirização como prestação de serviços, por empresa contratada, em atividades de produção, controle de qualidade, transporte ou armazenamento de medicamentos e de produtos biológicos (ANVISA, 2018).

As *Contract Manufacturing Organizations* (CMO) ou *Contract Research Organizations* (CRO) são as empresas que prestam os serviços de terceirização de manufatura e pesquisa/desenvolvimento tecnológico, respectivamente. Os institutos tecnológicos representam bem o papel das CRO, por aglutinarem o conhecimento desenvolvido nas universidades e fornecerem serviço às empresas (Oliveira & Telles,

2011). Em constante evolução, essas empresas têm se especializado com o passar do tempo. Nos últimos dez anos, por exemplo, as CMO da indústria eletrônica passaram de simples fornecedores para colaboradores com capacidades diversas nas áreas de design, engenharia e inovação tecnológica, o que fez com que pudessem ampliar o campo de atuação para diferentes indústrias (Gale Raj-Reichert, 2017).

Há alguns anos, as CMO da área farmacêutica consistiam em empresas que não trabalhavam na geração de produtos em si, mas apenas vendiam serviços que complementavam a cadeia de desenvolvimento e produção de medicamentos. Atualmente, o mercado de terceirização tem sido tão atraente que até mesmo as grandes empresas biofarmacêuticas estão dedicando suas plantas piloto como unidades de negócios autônomas capazes de realizar serviços internos para a própria instituição ou oferecer serviços para instituições externas, mediante negociação. São oferecidos serviços de terceirização para manufatura de fármacos e/ou biológicos, em pequena ou grande escala, para fins experimentais (ensaios clínicos) ou comercialização. Podem-se ainda incluir algumas etapas na fronteira entre o desenvolvimento e a produção, tais como, pré-formulação, desenvolvimento da formulação, estudos de estabilidade, desenvolvimento das metodologias, produção de lotes para estudos clínicos (geralmente os de fase III), *scale-up* de produção, registro de lotes nos órgãos regulatórios, dentre outras variadas atividades (Silva, 2016).

As empresas contratadas devem ter uma infraestrutura totalmente integrada que inclui um grupo competente de processos científicos, uma equipe completa de controle e garantia da qualidade, recursos analíticos abrangentes para amostragens de processos e validações de limpeza, além de um grupo de assuntos regulatórios capaz de redigir e apoiar pedidos para licenciamento de produto. O fabricante terceirizado deve, idealmente, ter uma equipe de produção comercial experiente, especialmente na operação de instalações em condições de BPF. Os padrões de engenharia adotados para atender às Boas Práticas de Fabricação (BPF) na produção de biomedicamentos são exemplos categóricos de como os aspectos de regulação podem elevar drasticamente os custos de uma nova unidade produtiva de biofarmacêuticos, restringindo as organizações que desejam fazer parte desse

mercado e influenciando na dinâmica de lançamento de novos produtos no mercado, assim como no custo final destes.

Sob o ponto de vista das empresas contratadas, uma das principais vantagens vislumbradas está na redução de seus custos fixos, uma vez que quanto mais contratos de produção forem estabelecidos com clientes interessados, menor será sua ociosidade. No início da década, a terceirização nas grandes empresas multinacionais farmacêuticas já girava em torno de 20% do seu negócio (Silva, 2016).

O processo de escolha da empresa parceira consiste primeiramente na identificação das limitações internas que levaram a contratante a não atingir seus objetivos com recursos próprios. O conhecimento das necessidades e atividades a serem terceirizadas orienta a seleção de potenciais contratadas, considerando suas características (Kolar, 1997). Em uma pesquisa sobre o fenômeno da terceirização, a maioria dos entrevistados descreveram como "parceria" a sua relação com seus prestadores de serviços contratados, sugerindo que a terceirização já não é mais uma decisão tática, e sim estratégica (Alkermes, 2012).

### 3 JUSTIFICATIVA

A epidemia de febre amarela estabelecida no país nos últimos dois anos ampliou subitamente a população vacinal. A imunização, antes restrita aos residentes em áreas endêmicas ou aqueles que fossem viajar para estas áreas, passou a ser recomendada primeiramente nos grandes centros urbanos adjacentes às áreas onde foi detectada a expansão da circulação do vírus, e posteriormente, em todo território nacional.

Em 2017, o laboratório farmacêutico oficial detentor do registro da vacina contra febre amarela no Brasil, Bio-Manguinhos, quadruplicou a quantidade de doses produzidas dessa vacina, atingindo o máximo de sua capacidade produtiva. No entanto, a demanda do Ministério da Saúde ainda tende a aumentar.

Na busca ao atendimento dessa demanda, o estabelecimento de parceria com laboratório privado do ramo que possa absorver parte da produção se mostra uma estratégia eficaz a curto prazo. O laboratório farmacêutico oficial passa então a ser transferidor de tecnologia para a iniciativa privada, fazendo o caminho inverso do modelo de parcerias de desenvolvimento produtivo instituído no Brasil, onde as instituições públicas são receptoras das transferências de tecnologia dos produtos estratégicos do ministério da saúde, com objetivo de estabelecer um fornecimento nacional sustentável e mais econômico.

Este trabalho pretende fazer uma análise crítica dessa iniciativa, pioneira no país, para imunobiológicos. O instituto, que destina toda sua produção ao atendimento das demandas do Ministério da Saúde (MS), Organização Panamericana da Saúde (Opas) e do Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef), e ao longo de mais de 40 anos tem recebido dezenas de novos produtos por transferências de tecnologia (atualmente há 14 contratos de PDP em andamento), precisou assumir o papel de transferidor para atender essa emergência epidemiológica.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Analisar a estratégia adotada por Bio-Manguinhos para atendimento do aumento da demanda da vacina contra febre amarela durante epidemia.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- Levantar situação epidemiológica da febre amarela no Brasil nos últimos anos, destacando o período de 2016-2018;
- Compilar dados de produção da vacina contra febre amarela por Bio-Manguinhos nos anos anteriores, no período pré-epidemia e durante epidemia de FA;
- Analisar o processo de implementação da parceria com a indústria farmacêutica privada e as condições da parceria.

## 5 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de um estudo retrospectivo descritivo e exploratório, cujo objetivo é analisar a produção de vacinas em caráter emergencial.

A pesquisa descritiva visa a identificação, observação, registro, estudo, análise e interpretação de dados ou fatos, sem a intervenção dos pesquisadores (Barros & Lehfeld, 2007). Nesse tipo de estudo é feita a descrição de características de populações ou fenômenos, com utilização de técnicas padronizadas para coleta de dados. Após o tratamento dos dados, é realizada uma análise das relações entre as variáveis para uma posterior determinação dos efeitos resultantes em uma empresa, sistema de produção ou produto (Gil, 2002).

Ainda segundo Gil (2002), a pesquisa exploratória tem o objetivo de proporcionar maior familiaridade com o tema para torná-lo mais esclarecedor, bem como para a elaboração de hipóteses, aperfeiçoamento de ideias ou descoberta de intuições.

O estudo foi fundamentado no levantamento bibliográfico em bases de dados; na pesquisa exploratória em informativos divulgados pela Secretaria de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde, que disponibiliza informações referentes à situação epidemiológica do país em determinados períodos; e nos dados de produção de vacinas apresentados nos relatórios corporativos de Bio-Manguinhos.

Foi realizado o levantamento bibliográfico nas bases de dados bibliográficos PubMed, Web of Science e LILACS, através das seguintes palavras-chaves: “yellow fever”, “yellow fever outbreak”, “yellow fever vaccine”, “complexo econômico industrial da saúde”, “economic industrial health care complex”, “parcerias de desenvolvimento produtivo” e “contract manufacturing organization”.

No Portal do Ministério da Saúde (<http://portalms.saude.gov.br>) foram consultados boletins epidemiológicos e informes (Monitoramento do Período Sazonal da Febre Amarela Brasil e Monitoramento dos Casos e Óbitos de Febre Amarela no Brasil), de onde foram coletados os dados de municípios com casos notificados por região e por unidade federativa ou local de provável infecção; número de casos notificados e a distribuição entre descartados, em investigação e confirmados,

trazendo ainda a distribuição desses últimos por sexo e faixa etária. Também foram examinados dados de número de óbitos e a cobertura vacinal nos estados com intensificação da Vacina Febre Amarela de forma Seletiva.

Foram compilados os dados dos relatórios de atividades de Bio-Manguinhos de 2003 até 2017, disponibilizados no portal corporativo da instituição (<https://portal.bio.fiocruz.br>), com intuito de analisar o perfil da produção de vacinas pelo instituto durante este período, assim como acompanhar a disponibilização de doses da vacina contra febre amarela excedentes para exportação.

Os dados da parceria foram coletados a partir da consulta ao contrato firmado entre Bio-Manguinhos e a empresa Libbs Farmacêutica, e ao projeto básico do serviço de beneficiamento da etapa de processamento final da vacina febre amarela (atenuada). Ambos documentos foram fornecidos pela equipe do Projeto AMPROFA (Ampliação da Produção – Febre Amarela).

Para tratamento e análise dos dados coletados foi utilizado o programa Microsoft Office Excel 2013. Foram gerados gráficos comparativos dos períodos de 2003 a 2017.

## 6 RESULTADOS

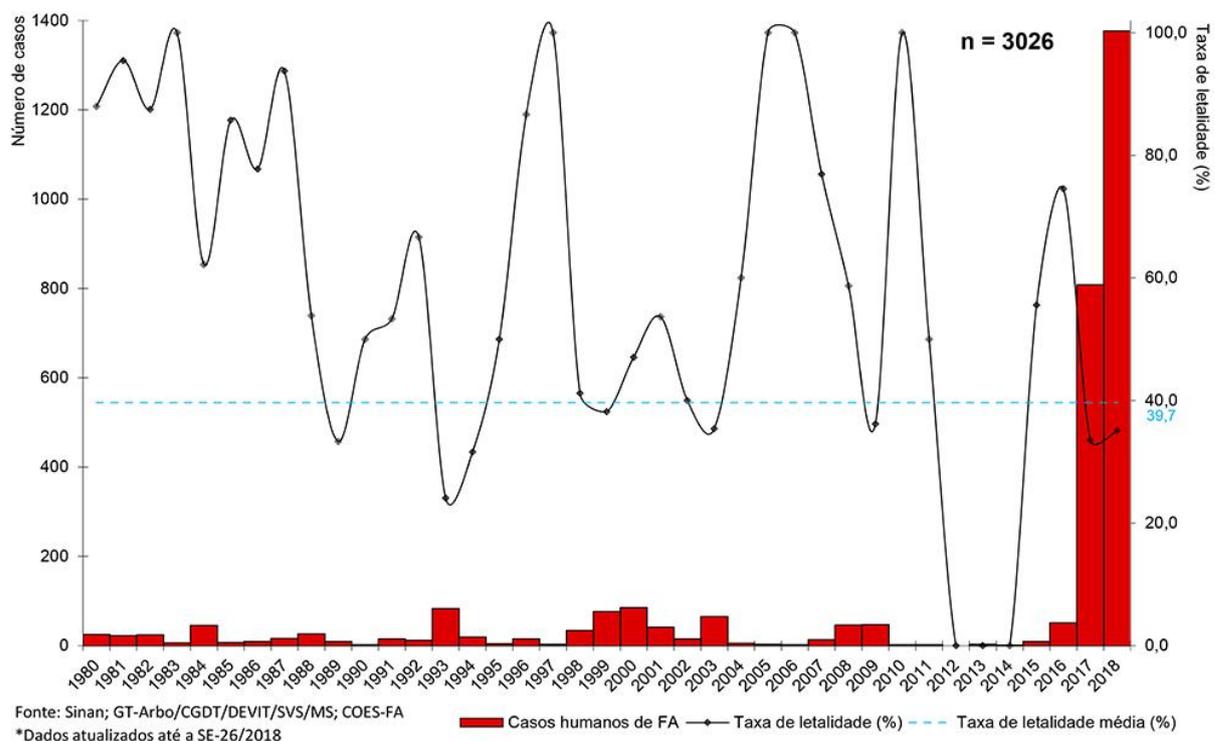
### 6.1 Análise de dados oficiais referentes aos casos de febre amarela no Brasil

O Ministério da Saúde, via Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS), lança periodicamente informes como o “Boletim Epidemiológico” ou “Monitoramento do Período Sazonal da Febre Amarela”, que trazem dados da situação epidemiológica da febre amarela no país. Este último traz o monitoramento semanal do período previamente fixado - julho a junho do ano seguinte -, com enfoque no período sazonal (historicamente definido como dezembro a maio), e traz atualizações quanto à vigilância em humanos e de epizootias em PNH.

#### 6.1.1 Histórico de febre amarela no Brasil

Dados das últimas quatro décadas (de 1980 até 2017) apresentados pelo Ministério da Saúde no informe nº27 do Monitoramento do Período Sazonal da Febre Amarela 2017/2018 mostram a variabilidade quanto aos eventos relacionados à FA. A figura 05 mostra a série histórica de casos confirmados da doença, e a correspondente taxa de letalidade por ano avaliado. Por este gráfico, podemos verificar que o número de casos confirmados de FA (vermelho), apesar de bem variável, se mantinha baixo e de forma controlada até o ano de 2017, quando se observou um aumento expressivo do número de casos. Esse registro retrata a epidemia de proporções inéditas que atingiu principalmente a região sudeste do país, com início nos últimos meses de 2016. No penúltimo período analisado (julho 2016 até junho 2017) foram registrados 779 casos em humanos, com 262 óbitos. Os dados de 2017/2018 mostram 1376 casos humanos confirmados, com 483 desses evoluindo para óbito.

A taxa de letalidade se apresentou bastante flutuante durante todo o período avaliado, sem a caracterização de um padrão. Também não se observa relação direta do número de casos e a taxa de mortalidade. Ou seja, as maiores taxas de mortalidade não aconteceram nos períodos com maior número de casos. A média de letalidade ficou em torno de 39,7%.



**Figura 05.** Série histórica do número de casos humanos confirmados para FA no Brasil, de 1980 a junho de 2018 (semana 26), com a respectiva taxa de letalidade e a média, segundo o ano de início dos sintomas (SVS/MS, 2018b).

### 6.1.2 Vigilância de casos humanos

A vigilância de casos humanos é baseada nas notificações de casos com sintomatologia compatível com a doença. A FA é de notificação compulsória, e comunicação de todo caso suspeito por telefone, fax ou e-mail às autoridades é importante, por se tratar de doença grave com risco de dispersão para outras áreas dos territórios nacional e internacional.

O informe número 27 do “Monitoramento do Período Sazonal da Febre Amarela - Brasil – 2017/2018” (SVS/MS, 2018b) traz dados relacionados às notificações de febre amarela (casos notificados, descartados, em investigação ou confirmados) no período de julho de 2017 até junho de 2018 (semana 26), distribuídos por UF de provável infecção (tabela 02). No período analisado, foram notificados 7.518 casos humanos suspeitos de FA. Destes, 5.364 foram descartados, 778 ainda estavam sob investigação e 1.376 foram confirmados. Do total de casos confirmados, 893 pacientes tiveram recuperação do quadro clínico, enquanto os restantes 493 evoluíram para o óbito, gerando taxa de letalidade de 35,1%.

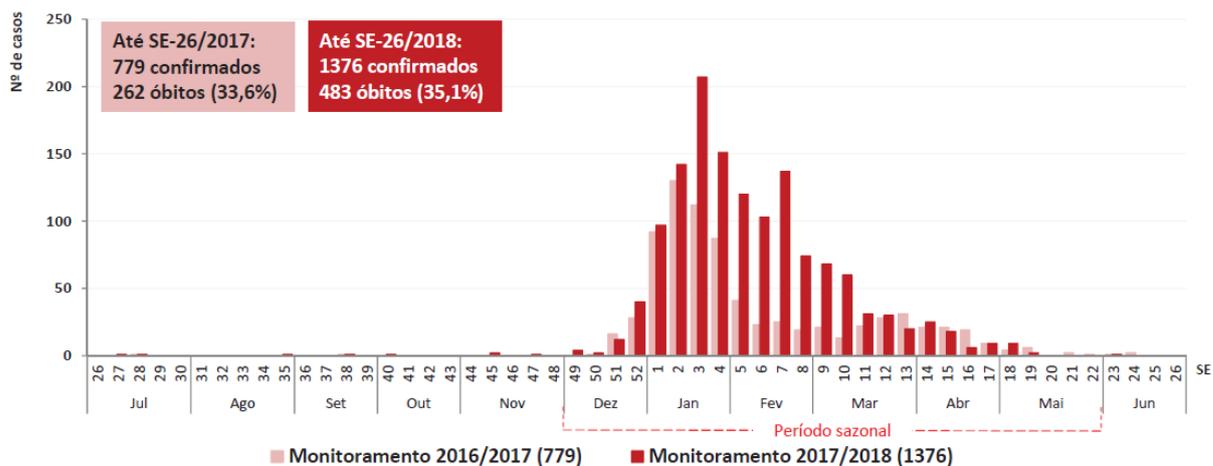
A região sudeste concentra praticamente todos os casos confirmados (99,9%). Os estados de São Paulo e Minas Gerais são os que apresentaram maior número de casos (555 e 532, respectivamente), enquanto o Rio de Janeiro teve registro de 282 confirmações. Já no Espírito Santo foi confirmado o menor número de casos da região (6). Importante salientar que estes números ainda podem ser maiores, uma vez que havia grande número de casos sob investigação no fechamento da edição do informe.

**Tabela 02.** Distribuição dos casos humanos de FA notificados à SVS/MS durante o monitoramento 2017/2018, por UF de provável infecção. Os casos são classificados em descartados, em investigação ou confirmados. Dentre os confirmados, faz-se a distinção entre curas e óbitos, com a respectiva taxa de letalidade (SVS/MS, 2018b).

REGIÃO	UF (LPI)	CASOS NOTIFICADOS	CASOS DESCARTADOS	CASOS EM INVESTIGAÇÃO	CASOS CONFIRMADOS			
					TOTAL	CURAS	ÓBITOS	LETALIDADE (%)
Norte	Acre	1	1					
	Amapá	7	6	1				
	Amazonas	8	8					
	Pará	52	41	11				
	Rondônia	11	9	2				
	Roraima	4	3	1				
	Tocantins	29	23	6				
Nordeste	Alagoas	8	8					
	Bahia	84	69	15				
	Ceará	6	6					
	Maranhão	10	8	2				
	Paraíba	7	4	3				
	Pernambuco	9	6	3				
	Piauí	11	9	2				
	Rio Grande do Norte	8	4	4				
	Sergipe	3	3					
Centro-Oeste	Distrito Federal	170	163	6	1		1	100,0
	Goiás	101	93	8				
	Mato Grosso	13	10	3				
	Mato Grosso do Sul	17	17					
Sudeste	Espírito Santo	148	129	13	6	5	1	16,7
	Minas Gerais	1706	1057	117	532	351	181	34,0
	Rio de Janeiro	1402	934	186	282	185	97	34,4
	São Paulo	3459	2527	377	555	352	203	36,6
Sul	Paraná	134	126	8				
	Rio Grande do Sul	58	51	7				
	Santa Catarina	52	49	3				
<b>TOTAL</b>	<b>7518</b>	<b>5364</b>	<b>778</b>	<b>1376</b>	<b>893</b>	<b>483</b>	<b>35,1</b>	

Fonte: CGDT/DEVIT/SVS/MS. \*Dados preliminares e sujeitos à revisão. Casos notificados, sem identificação de UF: 20

Na figura 06 estão representados os registros do monitoramento de casos confirmados desde o início da mais expressiva epidemia no país (períodos 2016/2017 e 2017/2018). Observa-se um padrão semelhante de distribuição para 2016/2017 (rosa) e 2017/2018 (vermelho), com a grande maioria dos casos confirmados dentro do período sazonal, e poucos eventos fora desse intervalo. Em ambos os períodos, o maior número de casos de febre amarela acontece durante o verão, principalmente nos meses de janeiro e fevereiro. No período de monitoramento 2016/2017, considerando até a semana 26, foram confirmados 779 casos de FA, enquanto que no período atual (2017/2018) foram confirmados 1.376 casos.



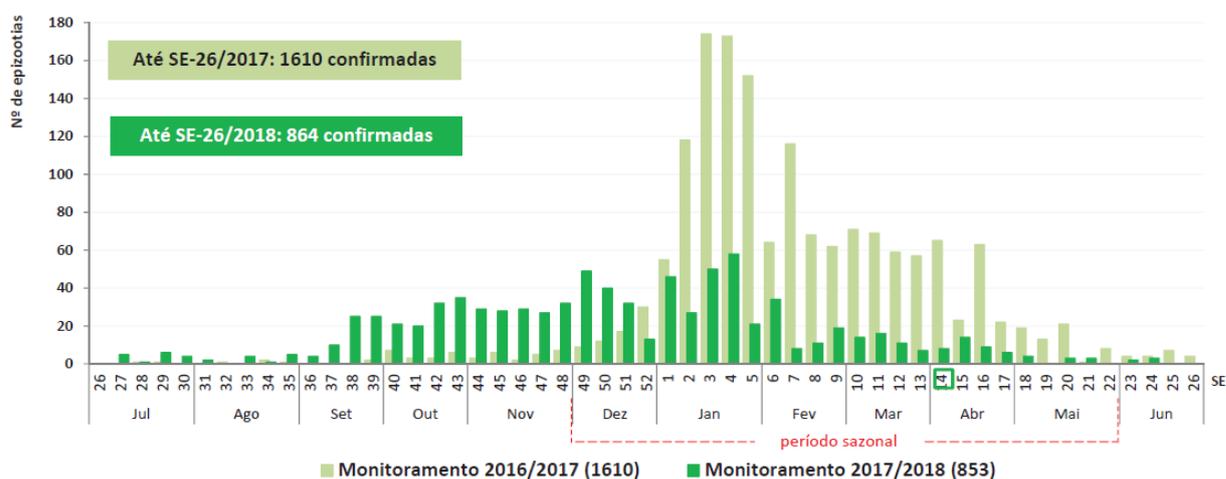
**Figura 06.** Gráfico do número de casos x tempo, mostrando a distribuição dos casos humanos confirmados à SVS/MS (foram excluídos os descartados e sob investigação), por semana de ocorrência. Os dados de monitoramento do período 2016/2017 (jul/16 a jun/17) são apresentados em rosa e os 2017/2018 (jul/17 a jun/18), em vermelho (SVS/MS, 2018b).

### 6.1.3 Vigilância de epizootias em primatas não humanos (PNH)

Dados referentes à vigilância de epizootias em primatas não humanos (PNH) são igualmente importantes, uma vez que informações sobre adoecimento ou morte de macacos promove a prevenção de casos de febre amarela em humanos, já que a identificação precoce do perfil da circulação viral nos macacos - principais reservatórios no ciclo silvestre – gera estimativa da população humana (local e adjacente) que está susceptível à FA, cujos esforços quanto à prevenção devem ser intensificados.

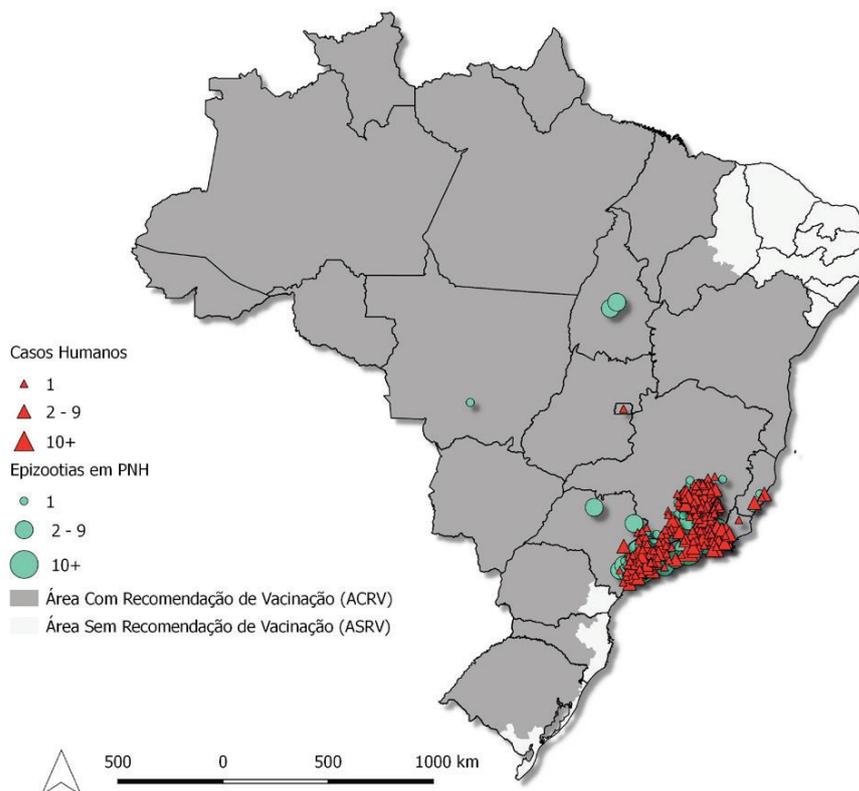
O gráfico a seguir (figura 07) compara os casos confirmados de epizootias nos períodos sazonais 2016/2017 (verde claro) e 2017/2018 (verde escuro), que são os períodos de surto de FA na região sudeste, fora da área endêmica.

No primeiro período analisado houve um maior número de casos (1.610 confirmados), concentrados no período sazonal. Já em 2017/2018 houve praticamente metade do período anterior (864 casos), porém distribuídos de forma mais uniforme e por um período maior, fugindo da sazonalidade.



**Figura 07.** Gráfico do número de epizootias x tempo, mostrando a distribuição dos casos confirmados à SVS/MS, por semana de ocorrência. Os dados de monitoramento do período 2016/2017 (jul/16 a jun/17) são apresentados em verde claro e os 2017/2018 (jul/17 a junho/18), em verde escuro (SVS/MS, 2018b)

O mapa abaixo (figura 08) apresenta a distribuição de casos humanos (vermelho) e epizootias em PNH (azul) para FA, e mostra nitidamente a concentração na região sudeste, e a confluência de ambos quadros. Com exceção do caso detectado no distrito federal, todos os casos humanos confirmados ocorreram em áreas onde, previamente, foram documentadas epizootias em PNH por FA.

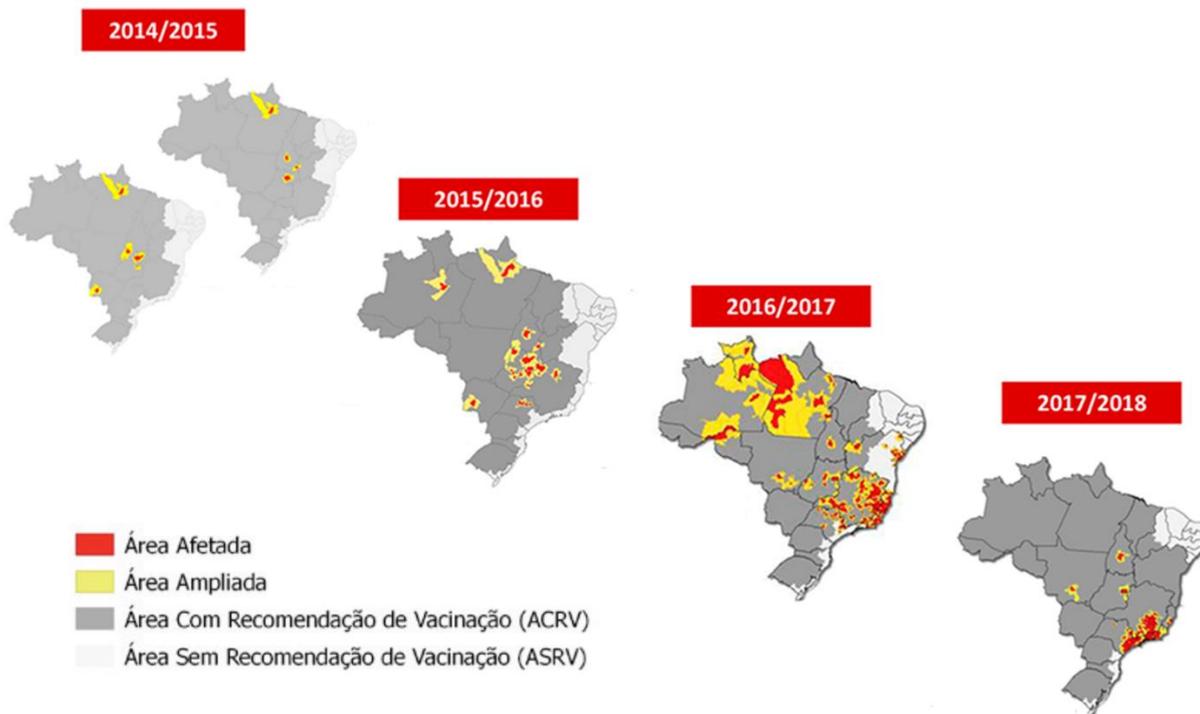


**Figura 08.** Distribuição dos casos humanos (triângulos vermelhos) e epizootias em PNH (círculos azuis) confirmados para FA, por município provável de infecção. Monitoramento 2017/2018 (jul/17 a jun/18) (Adaptado de SVS/MS, 2018b).

#### 6.1.4 Aumento da circulação do vírus FA fora da área endêmica

Os registros de casos confirmados de febre amarela em humanos ou epizootias permitem que o MS identifique as áreas de risco de circulação viral, e estabeleça intensificação da vigilância e da vacinação. Na figura 09, temos a ilustração das áreas afetadas (vermelho) nos últimos quatro períodos: 2014/2015, 2015/2016, 2016/2017 e 2017/2018. As áreas ampliadas (amarelo) são aquelas adjacentes às afetadas, que recebem mesmas medidas de prevenção das afetadas, para contenção do vírus (Brasil, 2018b).

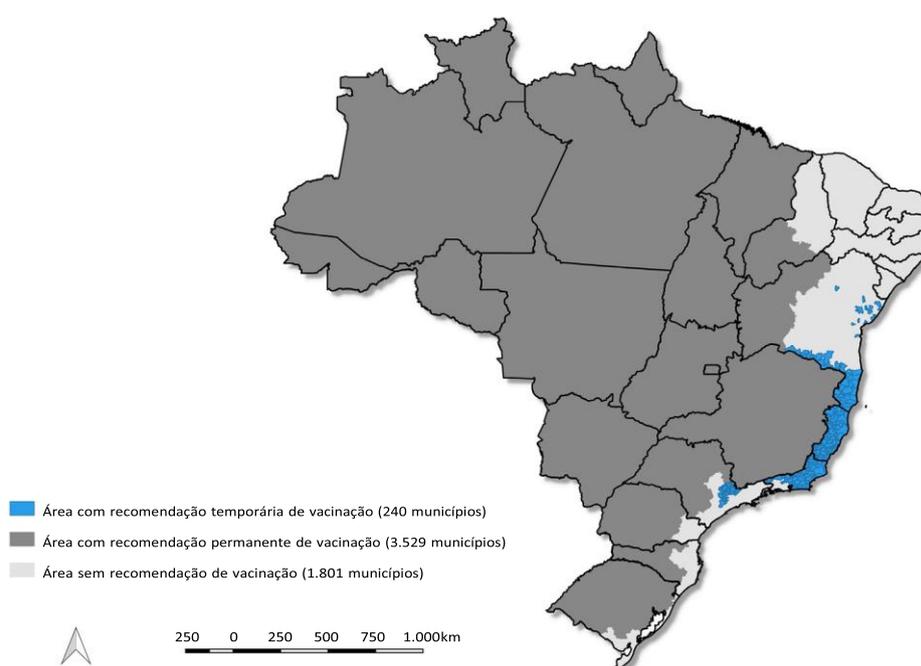
Na figura 09, constata-se que desde o período 2014/2015 houve registro da circulação do vírus FA além dos limites da região amazônica - que é considerada como área endêmica -, quando foram confirmados casos em Goiás e Mato Grosso do Sul. No período seguinte, 2015/2016, além dos estados afetados anteriormente, também foram identificados casos nas regiões sudeste e nordeste. Já em 2016/2017 houve um aumento expressivo na circulação viral no país. O mapa mostra que houve grandes áreas afetadas/ampliadas na região norte (área endêmica), combinadas ao avanço da expansão da circulação do vírus FA nas direções sul e leste do país, atingindo o estado da Bahia, se espalhando por toda região sudeste, e alcançando a costa leste do País. Recentemente, em 2017/2018, houve redução das áreas afetadas/ampliadas em comparação ao período anterior, porém observou-se ainda o contínuo deslocamento da circulação viral para o sul do país.



**Figura 09.** Dispersão do vírus FA no território brasileiro entre 2014 e 2018, de acordo com o monitoramento do período sazonal (de julho até junho do ano seguinte). As áreas em vermelho correspondem aos municípios com evidências de transmissão do vírus; áreas em amarelo correspondem aos municípios vizinhos aos afetados, que também ser listados como possível área de circulação viral. Municípios destacados em cinza tem recomendação de vacinação contra febre amarela e áreas em branco equivalem municípios sem recomendação vacinal (Brasil, 2018b).

### 6.1.5 Ampliação das áreas de recomendação da vacinação contra febre amarela

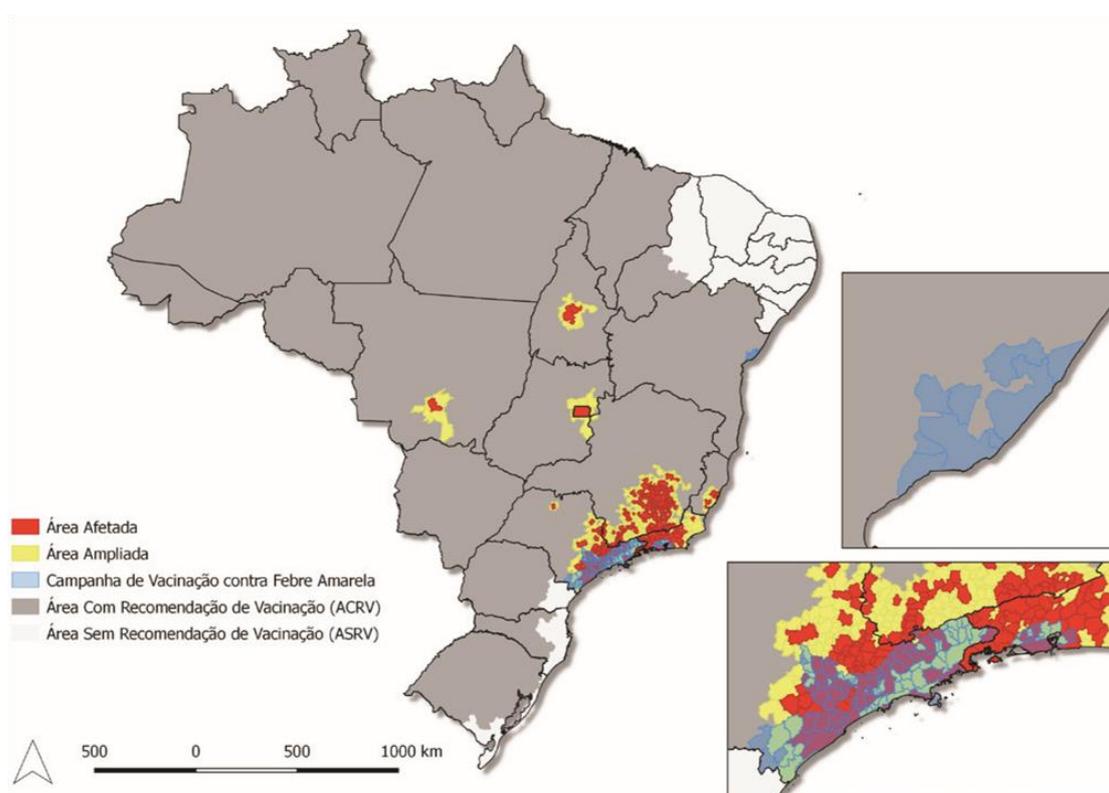
A figura 10 ilustra o aumento da área com recomendação vacinal contra FA, em 2017. Os locais realçados (cinza escuro) correspondem às áreas onde a vacinação era permanentemente recomendada (3529 municípios). Praticamente toda a região do litoral do país e grande parte da região nordeste eram consideradas áreas sem recomendação vacinal até o último surto, mas os 240 municípios destacados em azul passaram a ter recomendação temporária, como resposta ao aumento de confirmações de casos de FA nessas cidades. Os restantes 1801 municípios continuaram como área sem recomendação de vacinação (cinza claro).



**Figura 10.** Distribuição dos municípios segundo a recomendação de vacinação para controle de surto e prevenção da febre amarela durante o início da epidemia (2016/2017). Áreas com recomendação de vacinação (cinza escuro), áreas sem recomendação de vacinação (cinza claro) e áreas com recomendação temporária de vacinação contra Febre Amarela (azul) (Brasil, 2017).

Em 2018, todos os municípios da região sudeste mais o estado da Bahia foram declarados como área de recomendação vacinal (figura 11). A maior incidência de casos confirmados nesta região subsidiou a campanha de vacinação contra febre amarela focada principalmente nos municípios que não tinham sido contemplados no ano anterior (figura 11).

A figura abaixo também apresenta as áreas afetadas (vermelho), que são os municípios com evidência recente (período de monitoramento – julho a junho) de transmissão do vírus da FA e as áreas adjacentes a esses municípios, que também estão sob vigilância, as chamadas áreas ampliadas (figura 11).



**Figura 11.** Distribuição dos municípios segundo a recomendação de vacinação para controle de surto e prevenção da febre amarela durante o período 2017/2018. Áreas com recomendação de vacinação (cinza escuro), áreas sem recomendação de vacinação (branco), áreas afetadas (vermelho) e ampliadas (amarelo) e municípios participantes da campanha de vacinação contra Febre Amarela (azul) (Brasil, 2018a).

## 6.2 Análise do histórico de entregas da produção de vacinas de Bio-Manguinhos

### 6.2.1 Produção destinada ao Programa Nacional de Imunizações

Foram levantados os dados de número de doses de todas as vacinas entregues por Bio-Manguinhos para atendimento da demanda acordada com o Ministério da Saúde, para o Programa Nacional de Imunizações, do período de 2003 até 2017.

A figura 12 traz o número de doses entregues por ano analisado, e divide as barras entre as entregas relativas somente à vacina contra febre amarela (5, 10 e 50 doses) (azul claro), e entrega das demais vacinas (azul escuro). A soma dos dois valores fornece o total de milhões de doses entregues ao PNI. É possível observar pelo gráfico, que desde 2003, não se observou constância na demanda do MS, uma vez que as entregas oscilaram entre períodos de crescimento contínuo (2005-2009) ou de produção estável (2012-2016), com aumentos súbitos na demanda (2011 e 2017).

Pelo gráfico, podemos averiguar que em 2017 houve um aumento significativo no número de doses entregues. Quando comparada aos 5 anos anteriores (2012 – 2016), cuja média de entregas foi de 90 milhões, a entrega de 2017 se mostrou superior em 43%.

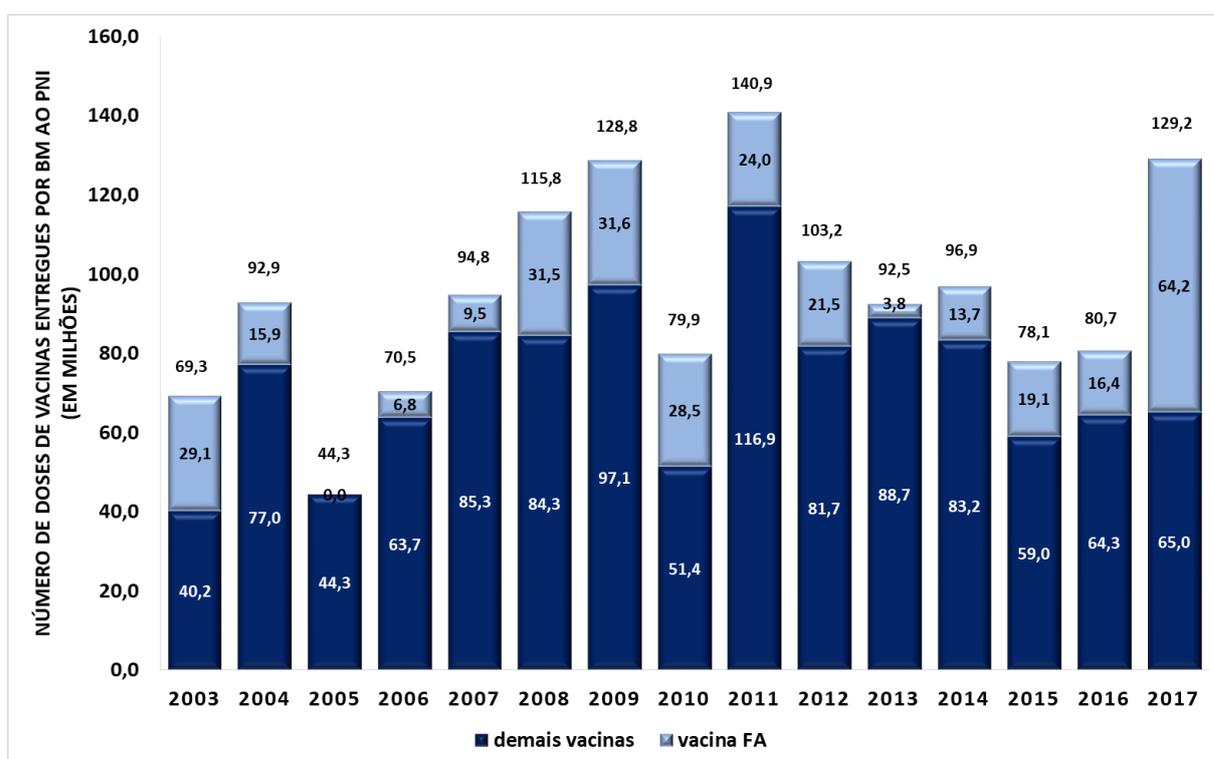
As entregas do último ano analisado foram superiores não somente aos anos imediatamente anteriores, mas a praticamente todo o período levantado. O ano de 2017 foi o segundo com maior entrega (aproximadamente 129 milhões), só sendo superado pelas entregas de 2011, quando BM destinou 140 milhões de doses de vacinas ao PNI.

Para acompanhamento específico da produção da vacina contra febre amarela em BM, foram analisados dados históricos de entregas desta vacina - somando todas as apresentações disponíveis (5, 10 ou 50 doses) - ao PNI.

A média de doses da vacina contra FA entregues por BM ao PNI, nos 15 anos avaliados, foi de 21 milhões, e praticamente todos os anos apresentaram valores individuais aproximados deste. No entanto, alguns anos apresentaram um cenário diferente, com um aumento expressivo nas entregas (2017), ou pequeno número de

doses fornecidas (2006, 2007 e 2013). No ano de 2005 não houve entregas (figura 12).

Analisando os dados mais recentes, que abrangem o período de epidemia de FA na região sudeste, podemos destacar que a produção quatro vezes maior em 2017 em comparação ao ano anterior (em torno de 64,2 milhões de doses em 2017 e 16,4 milhões, em 2016), fez com que a entrega da vacina FA significasse praticamente 50% das entregas da unidade, no último ano analisado (figura 12).

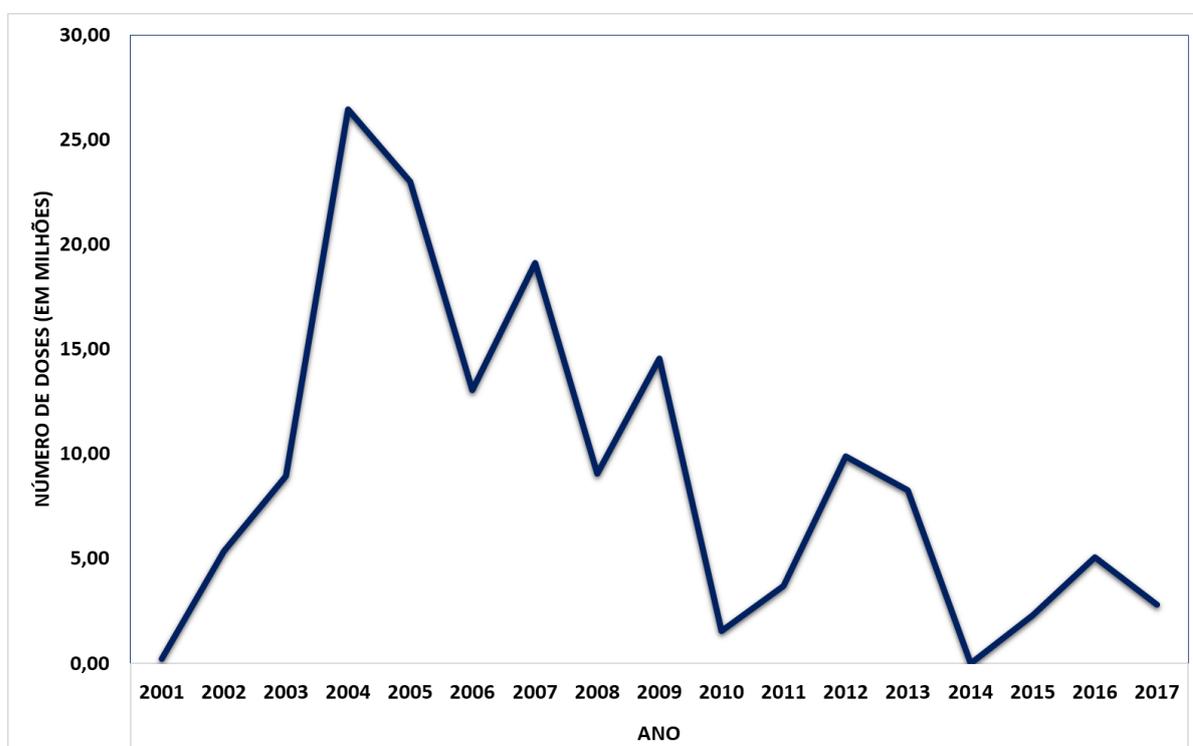


**Figura 12.** Doses de vacinas produzidas por Bio-Manguinhos e entregues ao Programa Nacional de Imunizações durante o período 2003 – 2017. São consideradas entregas de janeiro a dezembro de cada ano, para todas as vacinas produzidas na instituição. As barras são divididas entre as entregas relativas somente à vacina contra febre amarela (5, 10 e 50 doses) (azul claro), e entrega das demais vacinas (azul escuro). A soma de ambos dados fornece o total de milhões de doses entregues ao PNI (Fonte: elaboração própria).

### 6.2.2 Entregas internacionais da vacina 17DD

Para analisar a participação de BM no atendimento da demanda internacional da vacina contra febre amarela, foram examinados os dados de exportação da vacina, no período de 2001 a 2017.

A figura 13 mostra que BM, apesar na tendência de queda nas exportações, manteve participação no mercado internacional da vacina contra febre amarela durante todo o período analisado, exceto em 2014, quando não houve exportação do produto.



**Figura 13.** Doses de vacinas contra febre amarela produzidas por Bio-Manguinhos, e dedicadas ao mercado internacional durante o período 2001 – 2017. São consideradas exportações de janeiro a dezembro de cada ano, de todas as apresentações (5, 10 e 50 doses) do produto. (Fonte: elaboração própria).

### **6.3 Estabelecimento de parceria para prestação de serviço de produção da vacina febre amarela (atenuada) 5 e 10 doses e diluente para vacina febre amarela (atenuada) 5 e 10 doses**

Para identificar empresas que estariam aptas a realizar a prestação do serviço de beneficiamento com vistas à produção da vacina febre amarela (atenuada) 5 e 10 doses e diluente para vacina febre amarela (atenuada) 5 e 10 doses, Bio-Manguinhos consultou a ANVISA e checkou os certificados de boas práticas de instituições com condições técnicas similares às suas. Foram selecionadas as empresas que dispunham de certificações para produtos estéreis: soluções (com preparação asséptica), soluções parenterais de grande volume (com preparação asséptica), soluções parenterais de pequeno volume (com preparação asséptica) e suspensões (com preparação asséptica), e produtos liofilizados. Os fabricantes pré-selecionados receberam um ofício com a proposta de prestação de serviço como CMO, sendo informado também a imprescindibilidade de atendimento das exigências listadas abaixo:

- Boas práticas de fabricação de produtos estéreis, liofilizados, de origem biológica;
- Dispor de planta industrial, em território nacional, com estrutura de envasamento e liofilização, que possa ser dedicada ao processamento de vacina de vírus vivo atenuado em linha isolada, compreendendo: lavadora de frascos, túnel de despirogenização, envasadora, liofilizador e recravadora. A linha deverá dispor de capacidade de produção de 20.000.000 frascos/ano, sendo 10.000.000 de vacina e 10.000.000 de diluente (duração estimada do processo de fabricação de cada lote de vacina: 60 horas; diâmetro do frasco de vacina e diluente: 16,7mm);
- Início do fornecimento até primeiro trimestre 2018, preferencialmente no 2º semestre/2017;
- Capacidade para realizar testes de controle de qualidade: viscosidade, densidade, concentração, pH, aspecto, volume médio, esterilidade, endotoxina, amônio, condutividade, contagem de partículas, substâncias oxidáveis, cálcio (qualitativo), cloreto (qualitativo) e sulfato (qualitativo);
- Capacidade para armazenagem de meios, soluções, produto à granel, produto intermediário, produto acabado e produto terminado em temperatura entre 2°C e 8°C;
- Capacidade para armazenagem de IFA em temperatura de -70°C;

- Capacidade para armazenagem de produto intermediário em temperatura de - 20°C;
- Capacidade de armazenagem de matéria-prima, produto à granel, produto intermediário, produto acabado e produto terminado em temperatura entre 15°C e 30°C
- Revisora automática para produtos liofilizados e líquidos em área grau D;
- Sala de processo dedicada, grau A/B;
- Sala de processo dedicada, grau C;
- Área de lavagem/montagem de materiais dedicada, grau D;
- No mínimo, duas autoclaves dedicadas, sendo uma para esterilização e outra para descontaminação/esterilização.

### 6.3.1 Condições de contrato

Dentre as possíveis candidatas ao estabelecimento da parceria, a indústria Libbs Farmacêutica Ltda. foi a única que atendeu aos critérios requeridos e manifestou interesse sobre a prestação do serviço. Desta forma, ficou estabelecido que os serviços seriam prestados na unidade Embu Farma, planta localizada em Embu das Artes, no estado de São Paulo. Foi feita solicitação de alteração pós-registro do produto juntamente à ANVISA para inclusão de local de fabricação.

O contrato teve início no segundo semestre de 2017, e a princípio tinha vigência de 1 ano, podendo ser prorrogado por até 5 anos, de acordo com avaliação e decisão de ambas as partes. As programações de produção e entregas ocorrem de acordo com cronograma pactuado trimestralmente (quadro 03).

**Quadro 03.** Dados do contrato estabelecido entre Bio-Manguinhos e Libbs farmacêutica para prestação do serviço de beneficiamento do processamento final da vacina febre amarela (atenuada) 5 e 10 doses e diluente para vacina febre amarela (atenuada) 5 e 10 doses.

<b>Contratante</b>	Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos)
<b>Contratada</b>	Libbs farmacêutica LTDA
<b>Início</b>	30/08/2017
<b>Vigência</b>	12 meses, prorrogáveis até o limite de 60 (sessenta) meses
<b>Objeto do contrato</b>	Processamento final dos seguintes produtos registrados por Bio-Manguinhos: vacina febre amarela (atenuada) 5 doses; vacina febre amarela (atenuada) 10 doses; diluente para vacina febre amarela (atenuada) 5 doses; diluente para vacina febre amarela (atenuada) 10 doses
<b>Quantitativo</b>	Máximo de 50 milhões de doses (50 milhões de doses de vacina e 50 milhões de doses de diluente), sendo, no mínimo, 15 milhões na apresentação de 05 doses.
<b>Datas das entregas</b>	Cronograma pactuado entre as partes

Segundo a cláusula 11 do contrato, todo o processo produtivo deve ser mantido em sigilo “ *Todas as informações referentes ao processo de fabricação e produção da*

*vacina febre amarela (atenuada) 5 e 10 doses e diluente para a vacina febre amarela (atenuada) 5 e 10 doses desenvolvido e de titularidade de FIOCRUZ é Informação Confidencial de FIOCRUZ e deverá ser mantida em sigilo nos termos da cláusula 11.1 acima”, e todas as informações compartilhadas devem ser exclusivamente para atendimento da demanda de BM “Em hipótese alguma, nem ao término deste contrato, a LIBBS poderá comercializar a vacina febre amarela (qualquer que seja a forma de uso ou etapa de fabricação), com registro próprio ou de terceiros, utilizando Informações Confidenciais da FIOCRUZ.”*

A prestação do serviço é prevista para ocorrer em duas fases. Na primeira, está inclusa a fabricação da vacina febre amarela 05 doses (atenuada) e do diluente para vacina febre amarela 05 doses (atenuada). Durante esta fase, a formulação da vacina será realizada nas dependências de BM, no CTV. O produto formulado é transportado para as instalações da Libbs, em Embu das Artes, onde se dão as etapas de envase, liofilização, recravação, inspeção visual automática, inspeção visual manual, rotulagem e embalagem, além de testes de CQ do produto após a etapa de revisão e do produto acabado. Alguns testes de CQ no produto acabado são realizados em BM, a partir de amostras enviadas. A empresa contratada é responsável por entregar o produto acabado em BM, de onde será distribuído de acordo com a demanda (quadro 04).

**Quadro 04.** Descrição dos serviços prestados pela empresa Libbs farmacêutica para processamento final da vacina febre amarela (atenuada) 5 doses e diluente para vacina febre amarela (atenuada) 5 doses, durante a 1ª fase do contrato estabelecido com Bio-Manguinhos.

<b>1ª fase</b>		
<b>SERVIÇO PRESTADO PELA LIBBS FARMACÊUTICA</b>	<b>Vacina febre amarela (atenuada) 05 doses</b>	<b>Diluente para vacina febre amarela (atenuada) 05 doses</b>
<b>Coleta, em Bio-Manguinhos, da vacina formulada</b>		
<b>Processamento final</b> – envase, liofilização, recravação, inspeção visual automática, inspeção visual manual, rotulagem e embalagem.		
<b>Controle de qualidade após etapa de revisão</b> – Avaliar o Nível de Qualidade Aceitável (NQA).		
<b>Controle de qualidade após etapa de embalagem final</b> – Teste de esterilidade pelo método de filtração em membrana, determinação do pH, determinação da umidade residual e verificação do aspecto.		
<b>Entrega, em Bio-Manguinhos, de amostras para teste de controle de qualidade após a embalagem final</b> – Testes de ovoalbumina, endotoxina, identidade, nitrogênio proteico, potência e termoestabilidade.		
<b>Processamento final</b> – Coleta de WFI ( <i>Water for Injection</i> ), envase, recravação, inspeção visual automática, inspeção visual manual, rotulagem e embalagem		
<b>Controle de qualidade após etapa de embalagem final</b> – Testes de determinação de pH, aspecto, condutividade, volume médio, cloreto qualitativo, amônio qualitativo, substâncias oxidáveis, contagem de partículas, sulfato qualitativo, cálcio qualitativo, endotoxina, teste de esterilidade (bactérias e fungos).		
<b>Entrega, em Bio-Manguinhos, do produto acabado após aprovação do controle de qualidade</b>		

Já a segunda fase engloba a produção da vacina febre amarela (atenuada) 05 doses, da vacina febre amarela (atenuada) 10 doses, do diluente para vacina febre amarela (atenuada) 05 doses e do diluente para vacina febre amarela (atenuada) 10 doses. Durante esta fase, a contratada também é responsável pelo preparo e controle de qualidade do formulado, assim como pelas soluções intermediárias. O IFA e os antibióticos continuam sendo produzidos em BM, e transportados até SP. Após a formulação, seguem todas as etapas da cadeia produtiva já aplicadas na fase 1 (quadro 05).

**Quadro 05.** Descrição dos serviços prestados pela empresa Libbs farmacêutica para processamento final da vacina febre amarela (atenuada) 5 e 10 doses e diluente para vacina febre amarela (atenuada) 5 e 10 doses, durante a 2ª fase do contrato estabelecido com Bio-Manguinhos.

<b>2ª fase</b>				
<b>SERVIÇO PRESTADO PELA LIBBS FARMACÊUTICA</b>	<b>Vacina febre amarela (atenuada) 05 doses</b>	<b>Vacina febre amarela (atenuada) 10 doses</b>	<b>Diluente para vacina febre amarela (atenuada) 05 doses</b>	<b>Diluente para vacina febre amarela (atenuada) 10 doses</b>
<b>Coleta, em BM, da suspensão viral estabilizada, da solução de canamicina e da solução de eritromicina</b>				
<b>Preparo e controle de qualidade das soluções para utilização na etapa de formulação da vacina febre amarela 05 e 10 doses (atenuada)</b> – Preparar solução de Glutamato de Sódio 50%, solução de Sorbitol 50%, solução de Gelatina Hidrolisada 25%, solução de Hidróxido de Sódio 10M e termoestabilizador.				
<b>Processamento final</b> – formulação, envase, liofilização, recravação, inspeção visual automática, inspeção visual manual, rotulagem e embalagem.				
<b>Controle de qualidade da vacina na etapa de formulação</b> – Teste de esterilidade pelo método de filtração em membrana.				
<b>Controle de qualidade após etapa de revisão</b> – Avaliar o Nível de Qualidade Aceitável (NQA).				
<b>Controle de qualidade após etapa de embalagem final</b> – Teste de esterilidade pelo método de filtração em membrana, determinação do pH, determinação da umidade residual e verificação do aspecto.				
<b>Entrega, em Bio-Manguinhos, de amostras para teste de controle de qualidade após a etapa de formulação</b> – Testes de detecção de micoplasma (PCR), esterilidade para detecção de micoplasma e potência.				
<b>Entrega, em Bio-Manguinhos, de amostras para teste de controle de qualidade após a embalagem final</b> – Testes de ovoalbumina, endotoxina, identidade, nitrogênio proteico, potência e termoestabilidade.				
<b>Processamento final</b> – Coleta de WFI ( <i>Water for Injection</i> ), envase, recravação, inspeção visual automática, inspeção visual manual, rotulagem e embalagem				
<b>Controle de qualidade após etapa de embalagem final</b> – Testes de determinação de pH, aspecto, condutividade, volume médio, cloreto qualitativo, amônio qualitativo, substâncias oxidáveis, contagem de partículas, sulfato qualitativo, cálcio qualitativo, endotoxina, teste de esterilidade (bactérias e fungos).				
<b>Entrega, em Bio-Manguinhos, do produto acabado após aprovação do controle de qualidade</b>				

## 7 DISCUSSÃO

A febre amarela é causada por um vírus do gênero flavivírus, transmitido por mosquitos pertencentes aos gêneros *Haemagogus*, *Sabethes* ou *Aedes* (principalmente *Aedes aegypti*, responsável também por transmitir a zika e a dengue). As diferentes espécies de mosquitos vivem em diferentes habitats, e essa condição determina dois ciclos de transmissão distintos: o ciclo silvestre, que ocorre nas florestas tropicais, onde os macacos (que são o principal reservatório da febre amarela) são picados por mosquitos selvagens (*Haemagogus*, *Sabethes* ou *Aedes*) que passam o vírus para outros macacos; e o ciclo urbano, quando pessoas infectadas introduzem o vírus em áreas densamente povoadas com grande presença de mosquitos (especialmente do gênero *Aedes*). No entanto, a adaptabilidade dos mosquitos *Aedes* na região amazônica já foi observada e discutida. A possibilidade dessas espécies funcionarem como uma ponte entre a área de circulação viral e os grandes centros urbanos, onde a maioria das pessoas têm pouca ou nenhuma imunidade devido à falta de vacinação, causando grande surtos e epidemias, há alguns anos já é dada como previsível (Tauil, 2010).

O impacto da febre amarela foi além do âmbito da saúde pública. Alguns surtos tiveram influência, inclusive, no cenário político-econômico mundial. No século XIX, o exército francês enviado por Napoleão para a revolução dos escravos em Santo Domingos foi dizimado e resultou na independência do Haiti. Depois de desistirem de suas colônias, os franceses também desistiram do Canal do Panamá, após a tropa ter tido aproximadamente 1800 casos fatais da doença (Marr & Cathey, 2013). No Brasil, a FA afastava investidores e comerciantes do Rio de Janeiro, onde eram feitas as grandes transações financeiras, no início do século XX. Numa tentativa de reerguer a economia brasileira, o presidente Rodrigues Alves e o prefeito Pereira Passos iniciaram a reforma sanitária para combater as epidemias que assolavam a cidade. Foi Oswaldo Cruz o sanitarista responsável por eliminar casos de febre amarela, numa das políticas públicas de saúde mais bem-sucedidas da história do país. A doença ainda reapareceu na cidade, em 1928, causando 436 mortes. A febre amarela só foi erradicada dos grandes centros urbanos entre as décadas de 40 e 50 (FIOCRUZ, 2018).

Recentemente, a FA voltou a assustar os brasileiros, com a acelerada propagação de casos da doença. O surto iniciado no final de 2016 é considerado por muitos como epidemia, devido à sua abrangência (foram afetados diferentes estados simultaneamente) e ao seu tamanho. Dados do MS mostram que desde a década de 80, apesar de inconstantes, o número de casos de FA não passaram de 100 por ano analisado. Em 2017, esse número chegou a quase 800 casos, e dados de 2018 apontam 1376, significando um aumento de 8 e 13 vezes, respectivamente (figura 05).

O MS faz o monitoramento dos casos de febre amarela em humanos e em primatas não humanos (figuras 06, 07 e 08; tabela 02). A informação sobre casos neste último grupo, é tão importante quanto os dados do primeiro. Por serem os reservatórios do vírus, os animais atuam como sentinelas. O registro de casos notificados e confirmados em PNH informam às autoridades as áreas onde há circulação viral e a dimensão do possível surto. De posse desses dados, a reação de contenção e/ou prevenção do vírus nas populações susceptíveis é mais precisa e eficaz. Durante a última epidemia, foi constatada a confluência dos casos em humanos e em macacos (figura 08). No entanto, foi observado que a infecção em PNH se estabeleceu de forma regular fora do período da sazonalidade (de dezembro a maio) (figura 07), diferentemente dos casos humanos, que se mantiveram dentro do período (figura 06). Esse comportamento fora do padrão no caso dos PNH mostra que o risco de infecção antes limitado ao período de chuvas e proliferação dos mosquitos, não se restringe mais à uma temporada, e requer um melhor monitoramento das autoridades durante todo o ano.

Não há dúvidas de que esta é a maior urgência epidemiológica no Brasil desde a década de 40. Questiona-se, no entanto, se esta epidemia não poderia ter sido evitada. Desde 2007-2009, esse monitoramento de casos apontava a expansão da área de circulação viral, quando foram registrados mais de 100 casos nas regiões sul e sudeste. Na década seguinte, já nos períodos 2014/2015 e 2015/2016, foram observados casos fora da área endêmica (Amazônia). A febre amarela havia sido detectada em Goiás, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais e São Paulo (figura 09) se deslocando sempre para o sul, e sinalizando a ameaça de introdução do vírus na Mata Atlântica, que funcionaria como habitat propício para estabelecimento do ciclo silvestre na região. Mas apesar das evidências de possível urbanização da febre

amarela, não houve nenhuma ação preventiva das autoridades sanitárias (Possas *et al.*, 2018).

Lamentavelmente, a falta de planejamento não se aplica somente aos cenários de surtos ou epidemias, como o mais recente. Pimenta-de-Souza e colaboradores mostraram, em 2014, que praticamente não há medidas de preparo da assistência farmacêutica para desastres, no Brasil. Não há planejamento quanto ao recebimento, armazenamento e distribuição de medicamentos em catástrofes, nem monitoramento dos estoques hospitalares, tornando a saúde pública extremamente falha diante imprevistos (Pimenta-de-Souza *et al.*, 2014).

No âmbito das políticas de saúde pública, os dois últimos anos (2017 e 2018) tiveram os esforços focados na contenção da febre amarela. Isso porque a epidemia atingiu principalmente a região sudeste, que é mais populosa do país. Pesquisadores identificaram a possível rota do vírus da FA, e mostraram que provavelmente esse surto teve início na Amazônia, e entrou na região SE por São Paulo (Rezende *et al.*, 2018). Desde então, o vírus tem avançado na direção sul do país, com velocidade média de 3,3km/dia (Faria *et al.*, 2018). Os estados afetados de forma mais expressiva foram os três primeiros estados do país em população: São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro (figura 08; tabela 02). Esse dado se mostra ainda mais crítico quando se constata que muitas dessas cidades onde a circulação do vírus foi detectada, não eram áreas de recomendação vacinal contra febre amarela (figura 10 e 11). Ou seja, essas populações não tinham cobertura vacinal, que é a principal forma de prevenção contra a doença (aliada às medidas de proteção contra o mosquito). A vacinação contra febre amarela é a única intervenção viável, uma vez que não há tratamento.

Diante o expressivo aumento no número de casos, o MS precisou atuar rapidamente com estratégias de bloqueio vacinal, intensificação da vacinação através de campanhas, e resgate de não vacinados a partir do monitoramento da cobertura vacinal. Essas ações, somadas à vacinação de rotina já se mostraram eficazes em casos como a epidemia de sarampo ocorrida recentemente (2013-2015) no estado do Ceará. Este caso mostrou que vacinação massiva e sensibilização da população são extremamente eficazes na interrupção da circulação viral (Moura *et al.*, 2018). O episódio com FA, no entanto, requer maiores níveis de planejamento e organização,

uma vez que apresenta proporções bem superiores ao surto de sarampo. Aparentemente, a estratégia de imunização adotada no início do surto não foi bem-sucedida: o número de casos na região sudeste no período 2017/2018 foi praticamente o dobro de 2016/2017 (1376 e 779, respectivamente) (SVS/MS, 2018b), mostrando que as ações realizadas para contenção não foram capazes de controlar a propagação do vírus.

Também é imprescindível um melhor investimento do Estado em informação e esclarecimento quanto à importância da imunização. Além da falta de preocupação de uma geração que não viveu grandes epidemias (justamente contornadas com a vacinação da população) (Baima, 2018), a cada dia ganham mais força os grupos anti-vacinas, e com eles a possibilidade de novos surtos ou epidemias de doenças já erradicadas no mundo (Fox, 2019). Essa resistência à vacinação inclusive foi elencada com um dos dez desafios a serem enfrentados em 2019, e é tratada com prioridade pela OMS (WHO, 2019a).

As autoridades sanitárias precisam intensificar a vacinação contra FA durante o período inter-sazonal, nas possíveis áreas afetadas no próximo ciclo. Nos últimos anos, observamos que durante o período chuvoso, o crescente número de casos de FA atrai a população aos postos de vacinação gerando longas filas. Porém, a procura logo diminuiu até mesmo nos estados com maior número de casos. É de extrema importância que haja continuidade dessas campanhas. O número de vacinados em 2018 ficou bem abaixo da meta de 95% estipulada pelo MS: a média entre os estados da Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo ficou em 54,35% (SVS/MS, 2018b).

A vacina FA é extremamente eficaz, segura e acessível, e produz imunidade em 99% das pessoas vacinadas. Segundo as diretrizes da OMS, uma dose única da vacina é suficiente para conferir imunidade sustentada e proteção ao longo da vida. Diante situações de emergência com oferta insuficiente de doses de vacina, a OMS recomenda utilização de doses fracionadas (1/5 da dose padrão). Estas doses não oferecem imunidade ao longo da vida, mas sim por aproximadamente uma década (Campi-Azevedo *et al.*, 2014; de Menezes Martins *et al.*, 2018). No entanto, já seriam eficazes para conter avanço de epidemias. Essa tática foi utilizada na campanha iniciada em fevereiro de 2018 nos estados do Rio de Janeiro e São Paulo, buscando

o mesmo êxito obtido durante as epidemias em Angola e na República Democrática do Congo, em 2016 (de Menezes Martins *et al.*, 2018).

Com a chegada do período chuvoso e do novo período sazonal, é iminente a confirmação de novos casos e, possivelmente, novo surto. Apesar do MS ter estendido a recomendação de vacina contra febre amarela a todo território nacional desde março de 2018, estados da região sul, como SC, estão implantando a vacinação de forma gradual. Nos últimos 2 anos, o maior número de casos foi registrado exatamente em janeiro e fevereiro. Ou seja: considerando que o vírus aparentemente está adaptado ao ambiente fora da região amazônica e que está se deslocando para o sul do país, provavelmente já há uma circulação viral “silenciosa” nessa área, semelhante ao ocorrido no sudeste, em 2016 (Rezende *et al.*, 2018), e há o risco da vacinação ser implementada após o surgimento dos casos,

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, mais comumente conhecido como Bio-Manguinhos, é a unidade técnico-científica da Fiocruz, inaugurada em 1976, responsável pela produção de biológicos (vacinas, biofármacos, kits e reagentes para diagnóstico) destinados ao abastecimento das unidades que atendem aos programas de saúde pública do Brasil. A criação do instituto, inclusive, foi demanda de uma situação muito similar à epidemia tema deste trabalho: no início da década de 70, Rio de Janeiro e São Paulo registraram surto de meningite. Havia registros de casos por bactérias tipo A e C, de forma simultânea. Para deter a epidemia, o ministro da saúde da época, Paulo de Almeida, decidiu vacinar toda a população, demandando 80 milhões de doses da vacina meningocócica AC. O instituto Mérieux, na França, era o único produtor mundial desta vacina, e não tinha capacidade produtiva para atender o governo brasileiro. Mesmo assim, Charles e Alain Mérieux assumiram o compromisso, construíram novas instalações, compraram novos equipamentos, e entregaram 50 milhões de doses em 6 meses (Benchimol, 2001).

A autossuficiência em vacinas essenciais para o calendário básico de imunização do Ministério da Saúde é garantida por BM, através da sua produção no Complexo Tecnológico de Vacinas, em Manguinhos. Além das vacinas poliomielite oral (VOP), rotavírus humano, tríplice viral e tetravalente viral, também é BM que fornece as doses de vacina contra febre amarela ao Ministério da Saúde. Este atendimento acontece por demanda, através do planejamento anual, fazendo com que

o instituto tenha uma produção totalmente instável, influenciada pelo cenário epidemiológico do país. A demanda estimada no início o ano pelo MS por muitas vezes não corresponde à demanda real à BM. A indisponibilidade desses dados não nos permite uma análise mais detalhada, mas é possível observar nitidamente a variabilidade nas entregas quando confrontamos os dados de casos da doença com as entregas de doses da vacina FA. Houve aumento súbito e significativo no número de casos de FA no final da década de 90 e nos anos de 2003, 2008 e 2009, e, conseqüentemente, no número de doses fornecidas ao PNI (figuras 05 e 12).

No ano de 2017, Bio-Manguinhos teve um grande desafio na entrega de vacinas. Foi pactuada uma entrega de 129.328.165 doses de vacinas ao PNI - a segunda maior da história da unidade -, o que significava um aumento de 60% da entrega do ano anterior (2016). Esse quantitativo de doses também era superior às entregas dos 5 anos anteriores (2012 – 2016), cuja média foi de aproximadamente 90 milhões de doses, correspondendo a 43% de aumento. Desse total acordado, Bio-Manguinhos entregou ao MS 129.185.338 doses, o que corresponde a praticamente 100% da demanda, com a diferença de quase 143 mil doses sendo entregue no ano seguinte (figura 12).

Esse incremento significativo na produção de vacinas em 2017 foi impulsionado pelo fornecimento ao MS da vacina 17DD, durante a epidemia iniciada no final de 2016. Analisado separadamente, o fornecimento da vacina FA teve um aumento de aproximadamente 400% entre 2016 e 2017, já que a entrega saltou de 16,4 para 64,2 milhões de doses (figura 12). Esse foi o maior quantitativo entregue dessa vacina nos últimos 15 anos, e teve papel fundamental para a contenção da epidemia ocorrida, que tinha atingido os números históricos e alarmantes de 777 casos confirmados da doença, com 261 óbitos. O rápido reflexo no aumento da produção (a demanda de rotina corresponde a 20 milhões de doses) para a intensificação das ações de imunização, principalmente na região sudeste, de modo a prevenir novo surto, mostra o compromisso do instituto quando é acionado diante de situações emergenciais no quadro epidemiológico brasileiro.

Foram identificados impactos dessa epidemia além da produção da vacina contra febre amarela. Uma vez desenhado e estabelecido o plano emergencial para produção da vacina 17DD, que preconizava a entrega de quantitativo de doses muito

superior à média dos anos anteriores, Bio-Manguinhos precisou interromper a produção vacina tríplice viral, que estava em campanha na época. Ambos produtos competem pela mesma área no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, cuja planta é multipropósito.

Bio-Manguinhos experimentou reflexos também nas exportações. No final do primeiro trimestre de 2016, a OMS solicitou à BM uma entrega maior de doses da vacina 17DD, já que o estoque estratégico (de 6 milhões de doses) não era suficiente para cobrir a necessidade de outros países. Porém, parte dessa produção (12 milhões de doses) foi desviada para atendimento ao PNI, no último trimestre de 2016, quando o MS precisou apresentar rápida resposta ao avanço da doença no Brasil. Mas apesar dessa demanda nacional inesperada, o instituto ainda conseguiu manter a participação no mercado internacional, como nos anos anteriores. Por ser o maior produtor global da vacina contra FA e um dos quatro fornecedores pré-qualificados pela OMS, a colaboração do Brasil, através de BM, no atendimento da demanda das agências da ONU é de extrema relevância na contenção de surtos e epidemias em todo o mundo. Foram realizados alguns embarques de exportação da vacina 17DD, e 2,8 milhões de doses foram fornecidas via agências internacionais, (através da OPAS, para Venezuela, Equador e Colômbia; e através do Unicef, para Angola), no primeiro trimestre de 2017 (figura 13).

A OMS, em seu relatório “*Global Strategy to Eliminate Yellow Fever Epidemics*”, estipulou a meta global de eliminar o risco de epidemia de febre amarela até 2026 (WHO, 2018a). Com isso, a demanda anual do produto entre 2017 e 2024, considerando as necessidades do PNI e da OMS, será de cerca de 120 milhões de doses. Apesar de todo planejamento de expansão da capacidade produtiva com a nova planta do instituto em Santa Cruz, Rio de Janeiro, o cronograma de operacionalização da área é posterior à urgência da demanda.

Desta forma, para assegurar o fornecimento desse quantitativo previsto de doses da vacina febre amarela, Bio-Manguinhos, que tem papel estratégico no CEIS, no momento atua como receptor da tecnologia em 14 PDPs, e, historicamente adota o modelo de licenciamento nas transferências de tecnologia das multinacionais, precisou recorrer à outra estratégia, e buscou parceria com a empresa Libbs farmacêutica. Apesar de ser tratado como um importante mecanismo estratégico de

colaboração realizado na instituição, a terceirização ainda era empregada de forma reduzida em BM, e em atividades consideradas de desenvolvimento (Lopes, 2016). Pela primeira vez, o instituto implementa um projeto tão amplo envolvendo subcontratação dos seus serviços.

A empresa Libbs, que dispunha de uma linha completa de processamento final, sem uso e tecnologicamente de última geração, porém ainda sem uma destinação, ofereceu seus serviços como *Contract Manufacturing Organization (CMO) para Bio-Manguinhos*. Nesta celebração contratual, a redução da ociosidade da sua planta se apresenta como uma grande vantagem para a contratada, enquanto que BM se beneficia quanto ao fator organizacional (aumento da capacidade produtiva para atendimento pleno da demanda nacional e internacional, e preservação do histórico da instituição como maior produtor mundial dessa vacina).

A parceria é direcionada apenas ao processamento final (formulação, envase, liofilização, embalagem e rotulagem) e alguns testes do controle de qualidade dessas atividades, tanto da vacina FA quanto do seu diluente, nas apresentações 5 e 10 doses, enquanto a produção do IFA continua a ser realizada exclusivamente em BM. Essa tendência à desverticalização preferencialmente do processamento final se dá pela menor complexidade das atividades, que não requerem conhecimentos muito específicos, além da maior disponibilidade de parceiros capacitados possíveis, uma vez que uma mesma linha de equipamentos pode atender a múltiplos produtos. A terceirização da produção de IFA não é tão frequente, e nem se mostra vantajosa para os prestadores de serviço: além do alto grau de expertise necessário, essa atividade exige um intenso investimento em produtos ou serviços que seriam destinados especificamente a um contratante (Silva, 2016).

Foi necessário dar entrada com pedido de alteração pós-registro na ANVISA, prevista na RDC 73/2016 (item 5 do anexo 1) que dispõe: *“inclusão ou substituição de local de fabricação de medicamento estéril. Refere-se à alteração ou à inclusão de local relacionada a uma ou mais etapas ou a totalidade do processo de fabricação de medicamentos estéreis, com ou sem alteração de endereço. Refere-se ainda à inclusão ou substituição de local de embalagem primária de medicamentos estéreis...”* (ANVISA, 2016).

A responsabilidade do produto a ser liberado para consumo é do detentor do registro (BM), independente de alguma etapa da sua produção, controle de qualidade ou armazenamento ter sido efetuada em terceiros, porém a contratada é corresponsável no que lhe compete o objeto do contrato (ANVISA, 2007).

Os primeiros lotes de vacinas resultantes dessa parceria foram entregues em 2018, representando resultado positivo do acordo. Espera-se, com esse modelo de parceria inédito na instituição, que Bio-Manguinhos consiga atender à alta demanda, cumprindo entregas nacionais e internacionais, já que há requisição contínua de doses de vacina para realização de campanhas para contenção de surtos, como as que aconteceram no final de 2018 em Gana, na Nigéria e na Etiópia (WHO, 2019c).

## 8 CONCLUSÃO

Os dados compilados neste trabalho mostraram que a epidemia de febre amarela ocorrida no Brasil desde 2016 é o maior em décadas, e expôs a fragilidade e falta de planejamento do nosso sistema de saúde, já que estudos prévios e monitoramento de casos da doença nos anos anteriores indicavam a provável expansão da área de circulação viral além dos limites das áreas endêmicas, se aproximando dos grandes centros urbanos, que não tinham recomendação vacinal.

A explosão no número de casos confirmados na região sudeste - a mais populosa do país - fez com que as autoridades sanitárias incluíssem a maioria os municípios dessa região no grupo das áreas com recomendação vacinal, culminando no aumento súbito de doses de vacinas requeridas à Bio-Manguinhos, ainda em 2017. A continuidade de aumento de números de casos em humanos, a confirmação de epizootias fora da sazonalidade (praticamente por todo o ano) e a possibilidade de avanço do vírus fora da área endêmica levaram o governo a recomendar a vacina primeiramente em toda região sudeste somada ao estado da Bahia, e ao final, em todo território nacional, em 2018.

Durante o ano de 2017, Bio-Manguinhos conseguiu atender à demanda do MS após ter adotado uma estratégia emergencial e quadruplicado a produção dessa vacina. Mas a unidade esbarra na limitação da capacidade produtiva da sua planta e na necessidade de atender outras demandas, como a da vacina sarampo, caxumba, rubéola, que compete pela mesma área. Os recentes surtos de sarampo nos extremos norte e sul do país exigem que o instituto também cumpra suas entregas quanto a esse produto.

Vista a necessidade de entrega de um número ainda maior de doses num futuro próximo (além da inclusão da vacina contra febre amarela no calendário de imunização no Brasil, há previsão da OMS também requisitar uma necessidade maior de doses num futuro próximo), e como a nova planta em Santa Cruz, que aumentará significativamente a capacidade produtiva do instituto não estará em operação nos próximos anos, optou-se por adotar a estratégia de parceria no modelo CMO com a farmacêutica Libbs.

A transferência de tecnologia está sendo feita em etapas, e a empresa contratada será responsável pela realização de todo o processamento final (da

formulação à embalagem), além do controle de qualidade da vacina e também de seu diluente, em diferentes doses. A produção do IFA, no entanto, continua sendo realizada nas instalações de BM.

A estratégia se mostra eficiente, já que durante a vigência do contrato, Bio-Manguinhos deve conseguir um adicional de doses de vacinas, que correspondem à uma parcela significativa da demanda de entregas desse produto.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akondy, R. S., Monson, N. D., Miller, J. D., Edupuganti, S., Teuwen, D., Wu, H., ... Ahmed, R. (2009). The Yellow Fever Virus Vaccine Induces a Broad and Polyfunctional Human Memory CD8+ T Cell Response. *The Journal of Immunology*, 183(12), 7919–7930. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803903>
- Alkermes. Outsourcing in the Pharma Industry – Experience , Expertise and Enthusiasm, Alkermes (2012). Retrieved from [http://www.alkermes.com/assets/content/files/Partnership\\_Whitepaper\\_August\\_2012.pdf](http://www.alkermes.com/assets/content/files/Partnership_Whitepaper_August_2012.pdf)
- Andrade, C. A. A., & Furtado, J. (2005). Discutindo processos de outsourcing da manufatura: uma análise a partir de elementos das indústrias eletrônica , farmacêutica e automobilística. *XXV Encontro Nac. de Eng. de Produção*, 3619–3626.
- ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada número 73, 1 § (2016).
- ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada número 234, 01 § (2018).
- Baima, C. (2018). ‘Somos vítimas do sucesso alcançado pela vacinação’, diz um dos pioneiros da fabricação de imunizantes no Brasil. *O Globo*.
- Barbosa, A. de P. R. (2009). *A Formação de Competências para Inovar através de Processos de Transferência de Tecnologia: um estudo de caso. Programa de Pós-Graduação em Processos Químicos e Bioquímicos*.
- Barbosa, A. de P. R., Homma, A., Couto, A. R., & Teles, E. M. de F. (2015). From vaccines and in vitro diagnosis reagents to similar biotherapeutics production in Brazil: A case study. *Journal of Generic Medicines*, 11(3–4), 129–135. <https://doi.org/10.1177/1741134315592946>
- Barnett, E. D. (2007). Yellow Fever: Epidemiology and Prevention. *Clinical Infectious Diseases*, 44(6), 850–856. <https://doi.org/10.1086/511869>
- Barrett, A. D. T. (2017). Yellow fever live attenuated vaccine: A very successful live attenuated vaccine but still we have problems controlling the disease. *Vaccine*, 35(44), 5951–5955. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.032>
- Barros, A. J. da S., & Lehfeld, N. A. de S. (2007). *Fundamentos de Metodologia Científica* (3 edição). São Paulo: Pearson Prentice Hall.
- Belcourt, M. (2006). Outsourcing - The benefits and the risks. *Human Resource Management Review*, 16(2), 269–279. <https://doi.org/10.1016/j.hrmmr.2006.03.011>
- Benchimol, J. L. (2001). *Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada*. Editora FIOCRUZ. [https://doi.org/10.1016/0958-1669\(95\)80069-7](https://doi.org/10.1016/0958-1669(95)80069-7)
- Beurret, M., Hamidi, A., & Kreeftenberg, H. (2012). Development and technology transfer of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines for developing countries. *Vaccine*, 30(33), 4897–4906. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.058>
- Bio-Manguinhos. (2018). O Instituto - Quem somos. Retrieved June 23, 2018, from <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/home/quem-somos>
- Bozeman, B. (2000). Technology transfer and public policy: a review of research and theory. *Research Policy*, 29(1), 627–655. <https://doi.org/10.1177/011719681001900104>
- Brasil, M. da S. (2009). *Informe Técnico: Febre Amarela Silvestre, Estado de São Paulo, 2009*. *Boletim Epidemiológico* (Vol. 01). Retrieved from [http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_contingencia\\_emergencias\\_febre\\_amarela.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/plano_contingencia_emergencias_febre_amarela.pdf)
- Brasil, M. da S. (2014). Portaria nº2531. Retrieved August 26, 2018, from

- [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531\\_12\\_11\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531_12_11_2014.html)
- Brasil, M. da S. (2017). *Emergência epidemiológica de febre amarela no Brasil, no período de dezembro de 2016 a julho de 2017*. *Boletim Epidemiológico - SVS - Ministério da Saúde* (Vol. 48).
- Brasil, M. da S. (2018a). *Febre amarela - Guia para Profissionais de Saúde*. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* (Vol. 33). <https://doi.org/10.1590/0102-311x00060917>
- Brasil, M. da S. (2018b). Febre amarela sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Retrieved March 10, 2019, from <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao>
- Brasil, M. da S. (2018c). Vacina de febre amarela será ampliada para todo o Brasil. Retrieved March 30, 2018, from [portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42849-vacina-de-febre-amarela-sera-ampliada-para-todo-o-brasil](http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42849-vacina-de-febre-amarela-sera-ampliada-para-todo-o-brasil)
- Camacho, L. A. B., Aguiar, S. G. de, Freire, M. da S., Leal, M. da L. F., & Farias, R. H. G. (2005). Reatogenicidade de vacinas contra febre amarela em estudo randomizado , controlado com placebo. *Revista de Saude Publica*, 39(3), 413–420.
- Campi-Azevedo, A. C., Estevam, P. de A., Coelho-dos-Reis, J. G., Peruhype-Magalhães, V., Villela-Rezende, G., Quaresma, P. F., ... Martins-Filho, O. A. (2014). Subdoses of 17DD yellow fever vaccine elicit equivalent virological/immunological kinetics timeline. *BMC Infectious Diseases*, 14(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-391>
- Causation, T. H. E. (1944). Yellow fever epidemiology and control. *British Medical Journal*, 2(4367), 377–378.
- Chowdhury, P. R., Meier, C., Laraway, H., Tang, Y., Hodgson, A., Sow, S. O., ... Niedrig, M. (2015). Immunogenicity of yellow fever vaccine coadministered with MenAfriVac in healthy infants in Ghana and Mali. *Clinical Infectious Diseases*, 61, S586–S593. <https://doi.org/10.1093/cid/civ603>
- de Menezes Martins, R., da Luz Fernandes Leal, M., & Homma, A. (2015). Serious adverse events associated with yellow fever vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 11(9), 2183–2187. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1022700>
- de Menezes Martins, R., Maia, M. de L. S., de Lima, S. M. B., de Noronha, T. G., Xavier, J. R., Camacho, L. A. B., ... Homma, A. (2018). Duration of post-vaccination immunity to yellow fever in volunteers eight years after a dose-response study. *Vaccine*, 36(28), 4112–4117. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.041>
- Dinkelmann, F. F. (2009). *OUTSOURCING vs . INTEGRAÇÃO VERTICAL: Um estudo de caso*.
- Duarte dos Santos, C. N., Post, P. R., Carvalho, R., Ferreira, I. I., Rice, C. M., & Galler, R. (1995). Complete nucleotide sequence of yellow fever virus vaccine strains 17DD and 17D-213. *Virus Research*, 35(1), 35–41. [https://doi.org/10.1016/0168-1702\(94\)00076-O](https://doi.org/10.1016/0168-1702(94)00076-O)
- Faria, N. R., Kraemer, M. U. G., Hill, S. C., De Jesus, J. G., Aguiar, R. S., Iani, F. C. M., ... Pybus, O. G. (2018). Genomic and epidemiological monitoring of yellow fever virus transmission potential. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.aat7115>
- FIOCRUZ. (2017). História e qualidade: produção da vacina contra febre amarela na Fiocruz. Retrieved March 9, 2019, from <https://portal.fiocruz.br/noticia/historia-e-qualidade-producao-da-vacina-contra-febre-amarela-na-fiocruz>

- FIOCRUZ. (2018). História da Fundação Oswaldo Cruz. Retrieved November 3, 2018, from <https://portal.fiocruz.br/historia>
- Fox, J., Lennette, E., Manso, C., & Aguiar, J. (1942). Encephalitis in man following vaccination with 17 d yellow fever virus. *American Journal of Epidemiology*. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a118811>
- Fox, M. (2019). Measles outbreaks make 2018 a near-record year for US. Retrieved January 26, 2019, from [www.nbcnews.com](http://www.nbcnews.com)
- Franco, O. (1969). *História da Febre Amarela no Brasil*. Ministério da Saúde.
- Gadelha, C. (2006). Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial. *Health Care*, 40, 11–23. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000400003>
- Gadelha, C. A. G. (2003). The health industrial complex and the need of a dynamic approach on health economics. *Ciência & Saúde Coletiva*, 8(2), 521–535. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232003000200015>
- Gadelha, C. A. G., Barbosa, P. R., Maldonado, J., Vargas, M., & Costa, L. (2010). O Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS). *Informe CEIS*, 1(1), 2–16. Retrieved from [http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=informe ceis&source=web&cd=1&ved=0CCUQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.fiocruz.br%2Fvppis%2Fimagens%2Fceis%2FBoletim%2520Complexo%2520Saude%2520Vol%25201%25202010.pdf&ei=Rd4yT524PI7gggf-1sXKBQ&usq=AFQjCNHP8vI\\_vBz9sgs7VHs](http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=informe%20ceis&source=web&cd=1&ved=0CCUQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.fiocruz.br%2Fvppis%2Fimagens%2Fceis%2FBoletim%2520Complexo%2520Saude%2520Vol%25201%25202010.pdf&ei=Rd4yT524PI7gggf-1sXKBQ&usq=AFQjCNHP8vI_vBz9sgs7VHs)
- Gadelha, C. A. G., Costa, L. S., Borges, T. R., & Maldonado, J. M. S. de V. (2012). O complexo econômico-industrial da saúde: elementos para uma articulação virtuosa entre saúde e desenvolvimento. *Saúde Em Debate*, 36(92), 21–30.
- Gadelha, C. A. G., & Temporão, J. G. (2018). Desenvolvimento, Inovação e Saúde: a perspectiva teórica e política do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23(6), 1891–1902. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018236.06482018>
- Gale Raj-Reichert. (2017). The Changing Landscape of Contract Manufacturers in the Electronics Industry Global Value Chain. *Development*, 134(4), 635–646.
- Garske, T., Van Kerkhove, M. D., Yactayo, S., Ronveaux, O., Lewis, R. F., Staples, J. E., ... Hutubessy, R. (2014). Yellow Fever in Africa: Estimating the Burden of Disease and Impact of Mass Vaccination from Outbreak and Serological Data. *PLoS Medicine*, 11(5), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001638>
- Gil, A. (2002). *Como Elaborar um projeto de pesquisa. Como Elaborar Projetos de Pesquisa* (4ª edição). São Paulo: Atlas. <https://doi.org/10.1111/j.1438-8677.1994.tb00406.x>
- Goenaga, S., Fabbri, C., Dueñas, J. C. R., Gardenal, C. N., Rossi, G. C., & van Helden, S. F. G. (2012). Isolation of Yellow Fever Virus from Mosquitoes in Misiones Province, Argentina. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 12(11).
- Graf, M., & Mudambi, S. M. (2005). The outsourcing of IT-enabled business processes: A conceptual model of the location decision. *Journal of International Management*, 11(2 SPEC. ISS.), 253–268. <https://doi.org/10.1016/j.intman.2005.03.010>
- Hahn, C. S., Dalrymple, J. M., Strauss, J. H., & Rice, C. M. (1987). Comparison of the virulent Asibi strain of yellow fever virus with the 17D vaccine strain derived from it. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(7), 2019–2023. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.7.2019>
- Harris, A., Giunipero, L. C., & Hult, G. T. M. (1998). Impact of organizational and contract flexibility on outsourcing contracts. *Industrial Marketing Management*, 27(5), 373–384. [https://doi.org/10.1016/S0019-8501\(97\)00085-0](https://doi.org/10.1016/S0019-8501(97)00085-0)

- Hendriks, J. (2012). Technology transfer in human vaccinology: A retrospective review on public sector contributions in a privatizing science field. *Vaccine*, 30(44), 6230–6240. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.087>
- ICTV. (2017). Taxonomy. Retrieved July 1, 2018, from <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
- Khormi, H. M., & Kumar, L. (2014). Climate change and the potential global distribution of *Aedes aegypti*: Spatial modelling using geographical information system and CLIMEX. *Geospatial Health*, 8(2), 405–415. <https://doi.org/10.4081/gh.2014.29>
- Kolar, G. R. Outsourcing drug distribution services. Outsourcing: route to a new pharmacy practice model., 54 *American Journal of Health-System Pharmacy* 48–52 (1997). Retrieved from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=105834071&lang=pt-br&site=ehost-live>
- Kraemer, M. U. G., Faria, N. R., Reiner, R. C., Golding, N., Nikolay, B., Stasse, S., ... Cauchemez, S. (2017). Spread of yellow fever virus outbreak in Angola and the Democratic Republic of the Congo 2015–16: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(3), 330–338. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30513-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30513-8)
- Kumar, V., Kumar, U., & Persaud, A. (1999). Building Technological Capability Through Importing Technology: The Case of Indonesian Manufacturing Industry. *Journal of Technology Transfer*, 24(1), 81–96. <https://doi.org/10.1023/A:1007728921126>
- Kupferschmidt, K. (2016). Yellow fever outbreak triggers vaccine alarm. *Science*, 128–129.
- Kuzniatsou, D. (2013). Technology Transfer Methods. Retrieved February 3, 2019, from <http://innodigest.com/technology-transfer-methods/>
- Litvoc, M. N., Novaes, C. T. G., & Lopes, M. igor B. F. (2018). Yellow Fever. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 64(2), 106–113. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-13884-8>
- Lopes, C. N. C. (2016). *Transferência de tecnologia de vacinas: aprendendo para aprimorar. COPPE/UFRJ. UFRJ.*
- Markoff, L. (2013). Yellow Fever Outbreak in Sudan. *The New England Journal of Medicine*, 368(3), 689–691. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1002530>
- Marr, J., & Cathey, J. (2013). The 1802 Saint-Domingue yellow fever epidemic and the Louisiana Purchase. *Journal of Public Health Management & Practice*, 19(1), 77–83.
- Monath, T. P. (2008). Treatment of yellow fever. *Antiviral Research*, 78(1), 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2007.10.009>
- Monath, T. P. (2011). Yellow Fever Vaccines: The Success of Empiricism, Pitfalls of Application, and Transition to Molecular Vaccinology. In *History of Vaccine development* (pp. 109–135). <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1339-5>
- Monath, T. P., & Vasconcelos, P. F. C. (2015). Yellow fever. *Journal of Clinical Virology*, 64, 160–173. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.030>
- Monath, T. P., Woodall, J. P., Gubler, D. J., Yuill, T. M., MacKenzie, J. S., Martins, R. M., ... Heymann, D. L. (2016). Yellow fever vaccine supply: A possible solution. *The Lancet*, 387(10028), 1599–1600. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30195-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30195-7)
- Moreno, E. S., & Barata, R. de C. B. (2011). Municipalities of higher vulnerability to Sylvatic Yellow Fever occurrence in the São Paulo State, Brazil. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 53(6), 335–339.

- <https://doi.org/10.1590/S0036-46652011000600007>
- Moura, A. D. A., Carneiro, A. K. B., Braga, A. V. L., Bastos, E. C. da S. A., Canto, S. V. E., Figueiredo, T. W. S., ... Andino, R. D. (2018). Estratégias e resultados da vacinação no enfrentamento da epidemia de sarampo no estado do Ceará, 2013-2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 27(1), 1–8. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000100010>
- Nassimbeni, G., Sartor, M., & Dus, D. (2012). Security risks in service offshoring and outsourcing. *Industrial Management and Data Systems*, 112(3), 405–440. <https://doi.org/10.1108/02635571211210059>
- Oliveira, J. F. G. de, & Telles, L. O. (2011). O papel dos institutos públicos de pesquisa na aceleração do processo de inovação empresarial no Brasil. *Revista USP*, 0(89), 204. <https://doi.org/10.11606/issn.2316-9036.v0i89p204-217>
- Pagliusi, S., Leite, L. C. C., Datla, M., Makhoana, M., Gao, Y., Suhardono, M., ... Homma, A. (2013). Developing countries vaccine manufacturers network: Doing good by making high-quality vaccines affordable for all. *Vaccine*, 31(SUPPL2), B176–B183. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.060>
- PAHO. (2017). *Epidemiological Update - Yellow Fever*. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.84.184107>
- Paules, C. I., & Fauci, A. S. (2017). Yellow Fever — Once Again on the Radar Screen in the Americas. *The New England Journal of Medicine*, 376(15), 1397–1399. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1002530>
- Pfister, M., Kürsteiner, O., Hilfiker, H., Favre, D., Durrer, P., Ennaji, A., ... Herzog, C. (2005). Immunogenicity and safety of BERNAL-YF compared with two other 17D yellow fever vaccines in a phase 3 clinical trial. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 72(3), 339–346. <https://doi.org/10.1093/ajtmh/72.3.339> [pii]
- PharmaLive. (2011). *Global contract manufacturing companies: pharmaceutical and biotechnology*.
- Pimenta-de-Souza, P., Miranda, E. S., & Osorio-de-Castro, C. G. S. (2014). Preparação da assistência farmacêutica para desastres: um estudo em cinco municípios brasileiros. *Ciência & Saúde Coletiva*, 19(9), 3731–3742. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014199.01412014>
- Poland, J. D., Calisher, C. H., Monath, T. P., Downs, W. G., & Murphy, K. (1981). Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bulletin of the World Health Organization*, 59(6), 895–900. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.03.020>
- Ponte, G. (2018). Ministério da Saúde aprova novas parcerias de Bio para produção de biofármacos. Retrieved from <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/noticias/1612-ministerio-da-saude-aprova-novas-parcerias-de-bio-para-producao-de-biofarmacos>
- Possas, C., Lourenço-de-Oliveira, R., Tauil, P. L., Pinheiro, F. de P., Pissinatti, A., Cunha, R. V. da, ... Homma, A. (2018). Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(10), 1–12. <https://doi.org/10.1590/0074-02760180278>
- Reinhardt, B., Jaspert, R., Niedrig, M., Kostner, C., & L'age-Stehr, J. (1998). Development of viremia and humoral and cellular parameters of immune activation after vaccination with yellow fever virus strain 17D: A model of human flavivirus infection. *Journal of Medical Virology*, 56(2), 159–167. [https://doi.org/10.1092/JMVI1096-9071\(199810\)56:2<159::AID-JMV10>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1092/JMVI1096-9071(199810)56:2<159::AID-JMV10>3.0.CO;2-B)
- Rezende, I. M. de, Sacchetto, L., Munhoz de Mello, É., Alves, P. A., Iani, F. C. de M.,

- Adelino, T. É. R., ... Drumond, B. P. (2018). Persistence of Yellow fever virus outside the Amazon Basin, causing epidemics in Southeast Brazil, from 2016 to 2018. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(6), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006538>
- Rezende, K. S. (2013). *As parcerias para o desenvolvimento produtivo e estímulo à inovação em instituições farmacêuticas públicas e privadas*.
- Ribeiro, A. F., Tengan, C., Sato, H. K., Spinola, R., Mascheretti, M., França, A. C. C., ... Massad, E. (2015). A public health risk assessment for yellow fever vaccination: A model exemplified by an outbreak in the state of São Paulo, Brazil. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 110(2), 230–234. <https://doi.org/10.1590/0074-02760140345>
- Saad, M. (2000). *Development through Technology Transfer Creating new organisational and cultural understanding*. Intellect Books. <https://doi.org/10.4324/9780203885581.ch22>
- Setem, J. (2015, January). Logística na indústria farmacêutica: desafios e oportunidades na terceirização. *Revista Tecnológica*, 36–40.
- Silva, F. R. da. (2016). *Desverticalização das cadeias produtivas no setor de produção de biomedicamentos e a utilização das empresas CMOs (Contract Manufacturing Organization)*. Tese de doutorado COPPE UFRJ.
- Silva, G. de O., & Rezende, K. S. (2017). Parcerias para o desenvolvimento produtivo: a constituição de redes sociotécnicas no Complexo Econômico-Industrial da Saúde Partnerships for productive development: the establishment of socio-technical networks in the Economic-Industrial Complex of Health. *Vigil. Sanit. Debate*, 5(11), 11–22. <https://doi.org/10.3395/2317-269X.00807>
- Smith, H. H., Penna, H. A., & Paoliello, A. (1938). Yellow Fever Vaccination with Cultured Virus (17D) without Immune Serum. *American Journal of Tropical Medicine*. Retrieved from <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19392901027>
- Staples, J. E., Jr., J. A. B., Rubin, L., & Fischer, M. (2015). *Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015*. *Morbidity and Mortality Weekly Report* (Vol. 64). <https://doi.org/10.1016/j.profnurs.2017.08.008>
- Staples, J. E., & Monath, T. P. (2008). CELEBRATING 125 YEARS Yellow Fever : 100 Years of Discovery The Etiology of Yellow Fever : An Additional Note. *Jama*, 300(8), 960–962.
- SVS/MS. (2018a). Informe nº 01. Monitoramento do período sazonal da febre amarela no Brasil 2017/2018, 11. Retrieved from <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/21/af-informe-febre-amarela-2c.pdf>
- SVS/MS. (2018b). Informe nº 27. Monitoramento do período sazonal da febre amarela no Brasil 2017/2018, (Figura 1), 1–12.
- Tauil, P. L. (2010). Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. *Rev Saude Publica*, 44(3), 555–558. Retrieved from [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102010000300020%0Ahttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102010000300020&lng=en&nrm=iso&tng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000300020%0Ahttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000300020&lng=en&nrm=iso&tng=en)
- Temporão, J. G. (2003a). O mercado privado de vacinas no Brasil: a mercantilização no espaço da prevenção. *Cad. Saúde Pública*, 19(5), 1323–1339. Retrieved from [http://www.scielosp.org/pdf/csp/v19n5/17805.pdf%5Cnfiles/2756/Tempor?o=2003-Cadernos\\_de\\_Sa?de\\_P?blica.pdf](http://www.scielosp.org/pdf/csp/v19n5/17805.pdf%5Cnfiles/2756/Tempor?o=2003-Cadernos_de_Sa?de_P?blica.pdf)

- Temporão, J. G. (2003b). O Programa Nacional de Imunizações (PNI): origens e desenvolvimento. *IEEE Transactions on Learning Technologies*, 10(2), 601–617. <https://doi.org/10.1109/TLT.2017.2692761>
- Theiler, M., & Smith, H. (1937). The Use of Yellow Fever Virus Modified By in Vitro Cultivation for Human Immunization. *Journal of Experimental Medicine*. <https://doi.org/10.1084/jem.65.6.787>
- Vasconcelos, P. F. C. (2003). Febre amarela. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 36(2), 275–293.
- Vieira, Z. M. R. A. (2009). *Metamorfose no trabalho industrial – um estudo do impacto da terceirização na cultura organizacional*. Retrieved from <https://books.google.com.br/books%0A>
- Wang, E., Weaver, S. C., Shore, R. E., Tesh, R. B., Watts, D. M., & Barrett, A. D. T. (1996). Genetic variation in yellow fever virus: Duplication in the 3' noncoding region of strains from Africa. *Virology*, 225(2), 274–281. <https://doi.org/10.1006/viro.1996.0601>
- WHO. (2013). Vaccines and vaccination against yellow fever WHO Position Paper – June 2013. *Weekly Epidemiological Record*, 88(27), 269–284. <https://doi.org/10.1186/1750-9378-2-15.Voir>
- WHO. (2017a). *Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 30 November – 1 December 2016*. *Weekly Epidemiological Record* (Vol. 92). <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2012.04.013>.
- WHO. (2017b). WHO position on the use of fractional doses – June 2017, addendum to vaccines and vaccination against yellow fever WHO: Position paper – June 2013. *Vaccine*, 35(43), 5751–5752. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.087>
- WHO. (2018a). *A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics 2017–2026*.
- WHO. (2018b). *Delivering at the country level: the International Coordinating Group on Vaccine Provision and its impact in 2016 and 2017*. *Weekly Epidemiological Record* (Vol. 93). <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2012.04.013>.
- WHO. (2018c). List of WHO pre-qualified vaccine manufacturers. Retrieved June 20, 2018, from [http://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/PQ\\_vaccine\\_list\\_en/en/](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/)
- WHO. (2018d). *Yellow fever in Africa and the Americas, 2017*. *The Weekly Epidemiological Record* (Vol. 93). <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2012.04.013>.
- WHO. (2019a). Ten threats to global health in 2019. Retrieved February 2, 2019, from <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- WHO. (2019b). Yellow fever: a current threat. Retrieved March 13, 2019, from <https://www.who.int/csr/disease/yellowfev/impact1/en/>
- WHO. (2019c). Yellow fever. <https://doi.org/10.1201/9780203752463>