

A Crise das Vacinas e de Insumos e a Produção Local para Enfrentar a Pandemia

Akira Homma, Beatriz de Castro Fialho, Fabius Leineweber, Karla Montenegro, Carlos Augusto Grabois Gadelha e Jorge Bermudez

A eclosão da pandemia da Covid-19 nos inícios de 2020 escancarou o despreparo do mundo no enfrentamento do vírus SARS-CoV-2 e da doença Covid-19, causando uma crise sanitária e humanitária global. As vacinas tornaram-se instrumentos fundamentais para o controle da pandemia.

Os países mais desenvolvidos, com longo histórico de investimentos em ciência e tecnologia, mobilizaram elevados recursos, em proporções nunca vistas, para investimentos de risco em numerosos projetos de vacinas e em plantas de produção antes mesmo de haver resultados dos projetos em andamento. A adoção de estratégias de paralelismo de fases da P&D visando a um procedimento de desenvolvimento acelerado, *fast track*, possibilitou a obtenção de uma vacina em curtíssimo tempo e o início da vacinação no Reino Unido em menos de um ano do desenvolvimento da vacina.

Decorridos 18 meses do início da pandemia, existem 18 vacinas Covid-19 licenciadas, tendo seis obtido autorização de uso emergencial também pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e outras 13 em processo de análise. Com a pandemia ainda ativa e o surgimento de novas variantes virais afetando os resultados de efetividade com dados do mundo real, sinaliza-se a necessidade de se continuar o desenvolvimento de novas vacinas contra a Covid-19.

Mais de 6 bilhões de pessoas no mundo receberam essas vacinas produzidas com o uso de diferentes plataformas tecnológicas (*Our World in Data*). No entanto,

existe o grande problema de equidade de vacinação, pois as vacinas foram aplicadas majoritariamente nas populações de países mais ricos, e apenas 1,2% dessas doses foram aplicadas nos países menos desenvolvidos. A oferta das vacinas continua muito menor do que a demanda mundial, e esse cenário somente será equacionado quando houver muito maior produção de vacinas Covid-19 no mundo, tanto pelos produtores atuais como pelos laboratórios dos países em desenvolvimento, possibilitando o aumento do acesso às vacinas para toda a população mundial.

As atividades de desenvolvimento tecnológico de vacinas, produção e seu uso envolvem um conjunto de políticas públicas, temas e ações como propriedade intelectual e patentes, capacitação científica e tecnológica, logística, distribuição e acesso, assim como o complexo industrial da saúde dos países. Esses temas terão seções específicas.

A INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS COVID-19

A China informou a Organização Mundial da Saúde sobre a epidemia do novo coronavírus nos primeiros dias de janeiro de 2020 e disponibilizou para o mundo a sequência do genoma viral em 11 de janeiro. A OMS anunciou a pandemia Covid-19 em 11 de março, quando o vírus já se disseminava por inúmeros países. Com a informação da sequência viral, os pesquisadores iniciaram o desenvolvimento de kits para diagnóstico, vacinas e medicamentos terapêuticos para combater essa virose.

No desenvolvimento das vacinas, alguns laboratórios investiram nas tecnologias clássicas e dominadas, como as vacinas atenuadas, inativadas e de proteína de subunidade. Outros laboratórios, que já estavam desenvolvendo vacinas de Ebola, SARS-CoV-1, MERS, utilizando tecnologias inovadoras como DNA, RNA mensageiro e vetores virais, imediatamente passaram a utilizar os conhecimentos científicos e tecnológicos obtidos no desenvolvimento dessas vacinas para desenvolver a vacina Covid-19.

O site *Covid-19 Vaccine Tracker and Landscape*, da OMS, mostra que em 24/09/2021 havia 315 projetos de vacinas em desenvolvimento – destes, 121 projetos em estudos clínicos (WHO, 2021a). Algumas em fase 3 de estudos clínicos já iniciaram a submissão de pedidos de pré-registro para aprovação de seu uso junto às autoridades regulatórias. São dez plataformas tecnológicas diferentes; 35% delas utilizam subunidade proteica, 17% mRNA, 15% vetor viral, 14% inativada, 8% DNA e outras plataformas. As tecnologias inovadoras são utilizadas pela maioria dos laboratórios.

Segundo o *Covid-19 Vaccine Tracker* da McGill, atualmente existem 22 vacinas que estão sendo aplicadas no mundo. Algumas ainda têm licença para uso emergencial e há poucas com registro definitivo em alguns países. A maioria delas de vírus inativados, como é a vacina CoronaVac, desenvolvida e produzida pela

Sinovac, que o Instituto Butantan tem acordo de cooperação para produção no Brasil. Das tecnologias inovadoras licenciadas e sendo utilizadas, são as vacinas produzidas por mRNA por dois laboratórios (Pfizer/BioNTech e Moderna) e de vetor viral por quatro laboratórios (AstraZeneca/Oxford, Janssen/J&J, Gamaleya e Cansino). Bio-Manguinhos/Fiocruz tem acordo de produção e transferência de tecnologia com a AstraZeneca/Oxford. Mais recentemente, a Índia aprovou uma vacina baseada em DNA (Zydz Cadilla), e vacinas de proteína de subunidade foram aprovadas na China (Anhui Zhifei), em Cuba (CIGB), Taiwan (Medigen) e Cazaquistão (Research Institute for Biological Safety Problems of Rep of Kazakhstan) (Covid-19 Vaccine Tracker, 2021).

O desenvolvimento de uma vacina, da pesquisa básica até o uso na população, requer numerosas etapas, cada uma delas de atividade específica, que demanda instalações laboratoriais específicas, profissionais treinados e procedimentos atendendo às Boas Práticas de Laboratório (BPLs) e Biossegurança. Os estudos clínicos são realizados com vacinas produzidas em instalações cumprindo normas de Boas Práticas de Fabricação (BPFs) e aprovadas pela autoridade regulatória do país. Os estudos clínicos de fases 1, 2 e 3 são longos, complexos e custosos. Em geral, é de 10/15 anos o tempo necessário para desenvolvimento de uma vacina em procedimento que vinha até então sendo utilizado (Lurie *et al.*, 2020).

Para o desenvolvimento da vacina Covid-19, enormes investimentos de alto risco foram realizados pelos países desenvolvidos, como os projetos apoiados pela *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (Cepi), criado em 2017, e a *Biomedical Advanced Research and Development Authority* (BARDA), criada em 2006. Na pandemia de Covid-19, a *Operation Warp Speed*, do governo dos EUA, investiu mais de 8 bilhões de dólares em diferentes tipos de encomenda e compra antecipada de vacinas (Barda, 2021). Tal estratégia foi seguida por outros países na corrida pelo desenvolvimento de vacinas candidatas contra a Covid-19. Esses recursos possibilitaram a implementação de procedimentos acelerados *fast track* com o desenvolvimento das vacinas para uso em humanos em um ano ou menos. As etapas de desenvolvimento foram comprimidas, realizadas em paralelo, e com resultados preliminares as etapas seguintes foram implementadas. Os estudos clínicos também foram realizados de forma acelerada (Krammer, 2020; Ball, 2021). Todas essas atividades e os respectivos resultados tiveram a análise das agências regulatórias, que detiveram a decisão final de aprovação ou reprovação.

Os países mais desenvolvidos realizaram acordos bilaterais de compra antecipada com diversos produtores de vacinas Covid-19 de plataformas diferentes, antes mesmo de os estudos clínicos de fase 3 estarem concluídos, e em volumes três a cinco vezes maiores de doses necessárias para cobrir suas populações – e já firmaram acordos de compra até 2023 (Hopkins, 2021).

Os enormes investimentos possibilitaram aos laboratórios produtores investirem nas adaptações das instalações fabris para antecipação das atividades produtivas e acelerar a produção, de modo a iniciarem a produção antes mesmo que a vacina tivesse sua aprovação pelas autoridades regulatórias. Se a vacina não tivesse aprovação, todos os investimentos realizados já estariam cobertos pelos investimentos de risco realizados pelos governos desses países.

A grande disseminação do vírus SARS-CoV-2, sobretudo nos países menos vacinados, vem apresentando importantes mutações, criando numerosas variantes, classificadas pela OMS como variantes de preocupação (*variants of concern*, VOC) e variantes de interesse (*variants of interest*, VOI). Dessas variantes, a Delta, que surgiu na Índia, tem maior capacidade de transmissão e replicação com altos títulos virais, e a infecção é mais duradoura (WHO, 2021b).

As vacinas existentes têm mostrado capacidade de proteger os vacinados, ainda que todas as vacinas mostrem menor imunogenicidade ante as novas variantes. E as vacinas de segunda geração em desenvolvimento deverão ser mais imunogênicas, capazes de conferir proteção esterilizante, ampliar o espectro imunogênico, não produzir reações adversas e conferir proteção duradoura contra todas as variantes virais.

OS DESAFIOS DA PRODUÇÃO DE VACINAS NO BRASIL

O Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef) prevê uma capacidade produtiva de 42 bilhões de doses em 2022 (Unicef, 2021), quantidade que permitiria vacinar a totalidade da população mundial. Será necessário haver produção por várias tecnologias, para o caso do surgimento de novas variantes. A busca da autonomia tecnológica nacional na produção de vacinas levou a Bio-Manguinhos/Fiocruz a fazer estudos de prospecção das vacinas candidatas que permitissem, num primeiro momento, atender à emergência de saúde pública e paralelamente apoiar o desenvolvimento de novas vacinas.

A tradição da produção pública de vacinas no Brasil tem origem no Instituto Soroterápico Federal, criado em 1900, com a missão de desenvolver e produzir soros e vacinas necessários para combater epidemias que grassavam na cidade do Rio de Janeiro, como a peste bubônica, a febre amarela e a varíola. Essas atividades tiveram avanços atendendo às demandas de saúde pública. Nos finais da década de 60 e inícios de 70, houve a produção de 300 milhões de doses da vacina contra varíola pelo Instituto Oswaldo Cruz, para atender a Campanha de Erradicação da Varíola (CEV). Além da estrutura operacional, o sucesso da campanha deveu-se à existência de produção nacional da vacina de qualidade e em volumes suficientes para atender a demanda da campanha. O Brasil foi certificado livre da varíola em 1973, e no contexto de sucesso da CEV foi criado o Programa Nacional de Imunização (PNI).

Outro importante evento que deu destaque a vacinações foi a criação de Dias Nacionais de Vacinação em 1980, com o objetivo de vacinar, em um dia, 18 milhões de crianças menores de 5 anos contra a poliomielite com a vacina oral, de vírus vivos atenuados, tipo Sabin. Houve intensa mobilização de toda a sociedade brasileira, com a participação de entidades públicas e privadas, milhares de voluntários, resultando em um completo êxito da iniciativa – o Brasil, há 31 anos, não tem nenhum caso de poliomielite.

Outras doenças imunopreveníveis também foram eliminadas ou controladas, como raiva urbana, sarampo, rubéola. Temos hoje a menor notificação de doenças imunopreveníveis da história de saúde pública, graças à implementação de estratégias corretas de imunização, a vacinas de alta qualidade e à participação da sociedade.

Os laboratórios públicos produtores de imunobiológicos tiveram sempre o apoio do Ministério da Saúde, que, em 1985, criou o Programa de Autossuficiência Nacional de Imunobiológicos (PASNI), financiando a modernização dos laboratórios produtores de soros e vacinas.

Dois produtores nacionais – o Instituto Butantan e Bio-Manguinhos – desde então fizeram enormes investimentos na modernização de suas instalações de produção e na incorporação de novas vacinas com modernas tecnologias de produção. Esses laboratórios públicos estão produzindo e suprindo o Programa Nacional de Imunizações (PNI), as vacinas do calendário de vacinações e, nos anos mais recentes, 70% das necessidades do PNI, o que é complementado com suprimento de vacinas importadas do Fundo Rotatório de Vacinas da Organização Pan-Americana da Saúde e produtores internacionais.

Uma característica importante numa atividade de produção de vacinas é a autossustentabilidade científica, tecnológica e econômica de suas atividades, fundamental para cumprir com seus objetivos finalísticos por longos períodos.

Dentre os principais desafios desse processo, destacam-se:

- A carência de recursos humanos especializados na produção de vacinas, havendo necessidade de treinamentos específicos em várias áreas, demandando um longo período de investimento.
- A necessidade de permanente modernização das instalações fabris, que requer aplicação de todas as normas de Boas Práticas de Fabricação e Biossegurança.
- A complexidade regulatória, por conta da evolução contínua das exigências regulatórias nacionais e internacionais e que devem ser aplicadas.
- A enorme competição internacional por insumos e equipamentos necessários para as atividades de produção, prejudicando o fornecimento e resultando em grande demora de entrega.

- Os desafios de gestão de complexidade burocrática e legais, com numerosos passos e etapas, dificultando as atividades que envolvem prazo curto para atender às exigências de saúde pública.

Outras características importantes são alto rendimento de produção, consistência de qualidade, produção de múltiplas vacinas utilizando plataformas tecnológicas similares, escala de produção industrial possibilitando a diluição dos custos operacionais, que são muito altos, e incorporação de novos produtos com tecnologias modernas de produção, pela necessidade de se manter um portfólio de importantes vacinas para o PNI. Bio-Manguinhos produz e fornece ao PNI sete importantes vacinas, todas de modernas tecnologias de produção.

No contexto da pandemia Covid-19, o grande desafio foi buscar uma vacina de qualidade para suprimento rápido ao PNI e, ao mesmo tempo, negociar a transferência da tecnologia de produção, de tal forma que Bio-Manguinhos pudesse produzi-la rapidamente. Um fator altamente favorável nas negociações com a AstraZeneca/Oxford iniciada em abril de 2020 foi a existência em Bio-Manguinhos de uma área para processamento final, cumprindo com todas as normas de BPF e aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A AstraZeneca/Oxford dispunha somente do insumo farmacêutico ativo (IFA), o concentrado viral. Foi negociada a importação do IFA em uma primeira etapa, para realizar as operações finais de produção, formulação, envasamento, rotulagem, controle de qualidade em suas instalações. Bio-Manguinhos recebeu as primeiras remessas do IFA em março, e em abril de 2021 começou a suprir o PNI com a vacina Covid-19.

A tecnologia de produção do IFA selecionado utiliza como vetor viral o adenovírus recombinante de chimpanzé, que incorpora o material genético da espícula do vírus. Quando inoculado como vacina no organismo humano, o material genético desse vírus recombinante induz o organismo a produzir os anticorpos específicos contra as espículas, protegendo-o da infecção por SARS-CoV-2. Essa vacina foi desenvolvida pela Universidade de Oxford, que fez acordo com a empresa AstraZeneca para sua comercialização. Tal vacina é altamente imunogênica e eficaz, protegendo mais de 97% da população de infecções graves e mortes (Voysey *et al.*, 2021).

Como Bio-Manguinhos dispunha de instalações modernas de produção de biofármacos, essa área recebeu adequações específicas para novas finalidades. Esperava-se que em outubro os lotes de IFA produzidos nesse laboratório estivessem aprovados pela Anvisa para serem formulados e envasados, de modo a se iniciar o fornecimento de vacina nacional da Covid-19 para o PNI ainda em 2021.

Bio-Manguinhos/Fiocruz está investindo em um novo complexo tecnológico industrial em Santa Cruz, na cidade do Rio de Janeiro, o que permitirá ampliar sua capacidade de produção e atendimento às demandas de saúde pública nacional de

maneira sustentável, minimizando efeitos de eventuais crises de abastecimento. Com esse empreendimento, será possível também contribuir para os esforços de saúde regional e global, principalmente em futuros surtos, epidemias e pandemias. A esse investimento soma-se ainda o novo *campus* em Eusébio (CE), que além de aumentar a capacidade de produção de IFA de outras vacinas, contribuirá para a desconcentração do desenvolvimento tecnológico e industrial.

O PAPEL DAS ORGANIZAÇÕES MULTILATERAIS NA PANDEMIA COVID-19 E HUB REGIONAL

O enorme desequilíbrio de vacinação que afeta de forma dramática os países menos desenvolvidos mostra claramente a falta da capacidade global de produção de vacinas, insuficiente para atender todo o mundo de forma imediata (WHO, 2021d).

Os debates sobre a importância da produção local e o impacto das patentes de saúde pública têm sido tema de diversas reuniões internacionais. Em 2001, a Declaração de Doha no âmbito do Acordo Trips, patrocinado pela Organização Mundial do Comércio (OMC), enfatizou a importância de se evitar que o direito de propriedade intelectual continuasse sendo uma barreira ao acesso a medicamentos. Em 2008, durante a 61ª Assembleia Mundial da Saúde, a produção local e a transferência de tecnologia apareceram como fatores fundamentais para promover a inovação, construir capacidade tecnológica e melhorar o acesso a vacinas. A resolução n. 74/274, de 20 de abril de 2020, da Assembleia Geral das Nações Unidas (ONU, 2020), refere-se positivamente aos esforços e iniciativas de cooperação regional com o propósito de promover uma resposta mais inclusiva à pandemia, reiterando seu compromisso de aumentar a cooperação internacional e a solidariedade, a fim de apoiar e fortalecer as capacidades e infraestruturas de produção e distribuição de vacinas, medicamentos e insumos de saúde nas regiões do mundo. Em maio de 2021, durante a 74ª Assembleia Mundial da Saúde, foi reiterada a importância de produção local de medicamentos e vacinas e o *waiver* (flexibilização) de patentes em casos de emergência de saúde pública.

O acesso equitativo às vacinas foi importante tema tratado na recente reunião do G7, que aconteceu entre os dias 11 e 13 de junho de 2021. Os países mais ricos aprovaram a iniciativa de disponibilizar um bilhão de doses de vacinas contra a Covid-19, metade desse quantitativo até o final de 2021 – quantitativo que, infelizmente, não atende às necessidades dos países mais pobres do mundo.

Em paralelo, instituições como OMS, Unicef, Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS), United Nations Industrial Development Organization (UNIDO), The Global Fund e United Nations Conference on Trade and Development (Unctad) se juntaram e publicaram um posicionamento interinstitucional, dando mais peso a esse debate, que foi o tema discutido no encontro

mundial sobre produção local de vacinas, ocorrido na Etiópia nos dias 21 a 25 de junho de 2021, reunião patrocinada pela OMS.

Na reunião de ministros da Saúde do G20, ocorrida nos dias 5 e 6 de setembro de 2021, o diretor-geral da OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus (WHO, 2021d), destacou de maneira enfática na abertura da reunião que, até aquela data, 75% das vacinas administradas mundialmente concentravam-se em dez países, em sua grande maioria países desenvolvidos, e fez as seguintes solicitações: 1) apoio aos esforços globais de vacinação por meio do Covax; 2) facilitação ao acesso à tecnologia e ao conhecimento para apoiar a produção regional; 3) apoio a um acordo internacional vinculante relacionado à prontidão e resposta a pandemias; 4) suporte ao fortalecimento das iniciativas da OMS.

Na recente reunião da VI Cúpula da Comunidade de Estados Latino-Americanos e Caribenhos (Celac), ocorrida na cidade do México no dia 18 de setembro de 2021, definiram-se sete prioridades de ação: 1) fortalecer os mecanismos de compra conjunta internacional de vacinas e medicamentos essenciais; 2) utilizar os mecanismos de compras públicas de vacinas e medicamentos para desenvolvimento de mercados regionais; 3) criar consórcios para desenvolvimento e produção de vacinas; 4) implementar uma plataforma regional de estudos clínicos; 5) aproveitar as flexibilidades normativas para acesso à propriedade intelectual; 6) fortalecer mecanismos de convergência e reconhecimento regulatório; 7) fortalecer os sistemas de saúde primária para o acesso universal a vacinas e sua distribuição equitativa. Estas prioridades devem ser complementadas com identificação dos atores principais e avaliação das capacidades locais e regionais de pesquisa, desenvolvimento e produção.

O documento elaborado (Cepal, 2021) faz menção específica ao desenvolvimento de vacinas e de vacinas candidatas, em diferentes etapas dos ensaios clínicos já em curso na região.

A OMS, em conjunto com Vaccine Alliance (Gavi), Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (Cepi) e outras organizações, criou a iniciativa ACT Accelerator, na qual o Covax é o instrumento dedicado a vacinas. Busca reunir e estimular o desenvolvimento de produtos e assegurar a compra antecipada. De um lado, são abertas chamadas de financiamento à P&D pelas instituições que apoiam a iniciativa; de outro, há estabelecimento do Covax Facility para financiar integralmente a aquisição de vacinas para países menos desenvolvidos, assim como para permitir a outros países em desenvolvimento adquirirem vacinas a preços inferiores aos que vêm sendo negociados em acordos bilaterais.

Outra importante iniciativa que vem sendo desenvolvida, coordenada pela OMS, é a criação de Hub regional de produção de vacinas baseada na plataforma de RNA. É uma iniciativa de amplitude global para a constituição de redes regionais visando ao acesso a uma tecnologia de fronteira e ao aumento da capacidade de

produção. Também destina-se a assegurar o rápido acesso às vacinas de forma equitativa, além de criar a capacidade científica e tecnológica na região. É, no entanto, uma iniciativa altamente complexa, sendo necessário haver a definição política e o apoio incondicional do(s) governo(s) quanto à produção regional; à obtenção da tecnologia de terceira geração para produção; à facilitação no uso das patentes, de acesso às tecnologias e *know-how*; à garantia de vultosos investimentos contínuos de longo prazo; à sustentabilidade das operações por longo período de produção; e aos recursos humanos especializados nas diversas áreas envolvidas na produção de vacinas.

Recentemente, a OMS selecionou três laboratórios para operarem como *Hub* regional: um na África do Sul e dois na América Latina, sendo Bio-Manguinhos um dos selecionados. Os laboratórios selecionados têm experiência em produção industrial de vacinas, possuem pessoal especializado e com o compromisso de fazer investimentos necessários. A OMS dará apoio com consultores especializados para a interação entre os laboratórios produtores.

OLIGOPÓLIO DO CONHECIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO: A BARREIRA DAS PATENTES E A PROPRIEDADE INTELECTUAL

A relação entre propriedade intelectual e acesso é um problema recorrente na saúde global (Bermudez, 2017). Com o advento da pandemia, esse tema se tornou mais relevante. Nas vacinas, a desigualdade na distribuição de doses revela grande diferença na vacinação entre países. Convém lembrar que, de início, o presidente da China declarou que as vacinas chinesas seriam um bem público global (Jinping, 2020), seguido por informes de excepcionalidades patentárias da Universidade de Oxford (2020) e da Moderna (2020). Apesar das muitas manifestações em prol de países periféricos, as doações à Covax ainda estão muito abaixo dos 500 milhões de doses prometidos para 2021, enquanto países centrais acumulam doses de reforço (Madhukar, 2021). Embora 42% da população mundial estivesse vacinada até setembro de 2021, os países de renda baixa receberam apenas 20 milhões de doses, o que representa 1,2% dessa população com pelo menos uma dose (Ritchie *et al.*, 2021).

A hipótese de que as patentes estão relacionadas com agravos financeiros foi verificada anteriormente para medicamentos no Brasil e no mundo (Chaves *et al.*, 2015; Juneja *et al.*, 2017). No caso das vacinas para Covid-19, a maioria dos recursos aplicados em Pesquisa e Desenvolvimento e Compromissos de Mercado Antecipados foi localizada em países centrais (Global Health Center, 2021). Dessa forma, países de renda alta e média alta já administraram 76% das doses disponíveis (Our World in Data, 2021). Ainda nesse aspecto, as vacinas da Pfizer e da Moderna proporcionaram no primeiro semestre de 2021 as maiores receitas de venda,

19,9 bilhões de dólares e 5,9 bilhões de dólares, respectivamente (Phillipides, 2021). Apesar de juntas representarem 70% do valor total de medicamentos e vacinas mais vendidos para Covid-19, essas duas respondem atualmente por apenas 35% das doses de vacinas administradas (Duke Global Health Innovation Center, 2021). Nesse contexto, a análise do escopo de patentes das principais vacinas aprovadas para Covid-19 permite traçar um cenário complexo de desafios no acesso às tecnologias de produção de vacinas.

As inovações patenteáveis para enfrentamento da Covid-19 antecedem o evento da pandemia. De acordo com pesquisa realizada em dados até o final de 2020, existiam mais de 16 mil patentes para coronavírus (Liu *et al.*, 2021). Entre 2002 e 2006, em razão das epidemias de SARS e MERS, esse número aumentou; depois manteve-se constante até 2019, quando cresceu consideravelmente com a Covid-19 em 2020. Entretanto, como mais da metade dessas patentes são classificadas como tratamento e prevenção, o cenário para vacinas em uso para Covid-19 apresenta-se mais restrito. Com efeito, recentemente encontraram-se 1.950 patentes para vacinas de Covid-19, SARS ou MERS (Possas *et al.*, 2021).

Adicionalmente, uma iniciativa da *Medicines Patent Pool*, denominada VaxPal, reuniu, em junho de 2021, informações sobre as principais patentes de vacinas em uso (MPP, 2021). Com base em sites de empresas, periódicos acadêmicos e bancos de dados públicos de patentes, o projeto VaxPal apresenta uma lista com mais de cem patentes, muitas agrupadas em famílias de duplicatas. O levantamento permite observar que Moderna (12), Pfizer/BioNTech (sete) e Curevac (oito) possuem o maior número de patentes vigentes, todas relacionadas à tecnologia de mRNA da vacina de Covid-19. Para a tecnologia de adenovírus, foram encontradas 23 patentes vigentes em nome da Johnson&Johnson e duas da Oxford/AstraZeneca. Além disso, a Gamaleya teria seis patentes; a Novavax, cinco; e a Sinovac, uma.

O VaxPal ainda apresenta dados de patentes por país. Nesse aspecto, é possível observar uma grande heterogeneidade quanto aos locais preferenciais para depósito de patentes. Países europeus, Canadá, Austrália e Japão aparecem com maior número de patentes (mais de cinquenta). Em seguida, encontram-se China, Índia, Nova Zelândia e Israel, que receberam entre vinte e trinta pedidos cada. O Brasil, com 18 pedidos de patentes, aparece próximo a países como Coreia do Sul, Cingapura, México, Rússia e África do Sul. Particularmente, informação detalhada do Brasil revela apenas quatro patentes concedidas, duas da Novavax e duas da J&J, sendo 14 ainda pendentes; outras foram retiradas ou recusadas.

Em que pese o licenciamento de tecnologias para a efetiva produção de vacinas de mRNA para Covid-19, o cenário é complexo. Muitas das patentes relatadas anteriormente consideram como principais obstáculos na comercialização das vacinas apenas produtos acabados destinados à Covid-19. Entretanto, o cam-

po biotecnológico envolve processos utilizados em pesquisa, desenvolvimento ou produção de tais produtos. Esse amplo escopo revela uma rede de patentes que viabiliza essa tecnologia por meio de um ecossistema de empresas inovadoras.

A rede de licenciamentos e litígios que ocorre em vacinas de mRNA foi explorada em artigo recente de Gaviria e Kilic (2021). Com base em dados da Comissão de Valores Mobiliários dos EUA, eles evidenciam muitos atores envolvidos em sublicenciamentos e litígios no ecossistema de inovação das vacinas de mRNA. Além disso, a análise das patentes apresenta as principais tecnologias encontradas para viabilizar a manufatura: a tecnologia de mRNA e as nanopartículas lipídicas.

Um aspecto importante desse ecossistema são as *startups* formadas pelos pesquisadores com as universidades, que detêm os direitos de propriedade intelectual, com a justificativa de levantar capital e desenvolver a tecnologia. Como frequentemente são necessárias outras patentes para um produto e muitas empresas não obtêm sucesso no desenvolvimento inicial de produtos, um grupo de patentes por vezes se encontra em outras *startups* envolvidas em sublicenciamentos ou litígios. Dessa forma, para o caso das vacinas de mRNA, as tecnologias não foram licenciadas diretamente das universidades para as empresas que efetivamente desenvolveram tais vacinas.

O caso da vacina de Oxford também apresenta peculiaridades. A patente concedida está licenciada para a Vaccitech, *startup* com participação dos pesquisadores, diversos investidores, da Universidade de Oxford e da Oxford Science Innovations (um fundo da universidade). Em um momento inicial até maio de 2020, foram feitos acordos para licenciar não exclusivamente parceiros para ampliar a produção, como o Serum Institute of India e Bio-Manguinhos, sem *royalties* enquanto durar o estado de pandemia. Entretanto, a parceria de exclusividade com a AstraZeneca restringiu essas permissões.

Com a finalidade de superar as barreiras da propriedade intelectual e tentando evitar situações ocorridas em epidemias anteriores, desde 2020 os representantes da África do Sul na Organização Mundial do Comércio vinham relacionando as dificuldades no escopo de utilização das flexibilidades do Acordo Trips¹ no contexto da pandemia. Em outubro de 2020, a Índia e a África do Sul deram entrada em proposta na OMC para a suspensão temporária de provisões do Acordo Trips com relação ao conjunto de tecnologias para prevenção, contenção e tratamento da Covid-19 (WTO, 2020), denominado de *waiver*, que gerou apoio e a divisão do mundo com relação a essa proposta. Os países centrais se opuseram, e a maioria dos países em desenvolvimento se manifestou em apoio a tal proposta. Depois de muitas discussões, nova manifestação decorrente de discussões ao longo dos meses foi

¹ O Acordo Trips (Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio) regula os aspectos de propriedade intelectual estabelecendo padrões mínimos de proteção patentária.

apresentada reiterando a proposta de suspensão temporária em 21 de maio de 2021 (WTO, 2021), apoiada pelos grupos africano e dos países menos desenvolvidos, além de Bolívia, Egito, Essuatíni, Fiji, Índia, Indonésia, Quênia, Maldivas, Moçambique, Mongólia, Namíbia, Paquistão, África do Sul, Vanuatu, Venezuela e Zimbábue. Chegando próximo a um ano de discussões, o assunto ainda se mantém aberto na OMC, sem sinais de que possa haver consenso e aprovação.

Cabe destaque ao fato de que, à semelhança de outros países (entre os quais Canadá, Alemanha, Chile, Colômbia e Israel), diversos parlamentares propuseram no Brasil a adoção de alterações legislativas para agilizar o licenciamento compulsório. Desde o início da pandemia, diversos projetos de lei (PLs) foram submetidos por deputados federais na Câmara dos Deputados ao longo de 2020 e 2021. O PL n. 12/2021, submetido pelo senador Paulo Paim, alterando nossa lei de propriedade industrial e com substitutivo do relator, senador Nelsinho Trad, foi aprovado no Senado, na Câmara e novamente no Senado, tendo sido então encaminhado para sanção presidencial. Foi publicado como lei n. 14.200/2021, mas com vetos presidenciais que o tornaram uma repetição da situação atual, retirando os trechos estratégicos que permitiriam acesso às informações necessárias e a obrigatoriedade de fornecimento de material biológico para a produção de vacinas, gerando todo um movimento ainda em aberto com o objetivo de derrubar os vetos presidenciais.

Em suma, a propriedade intelectual é um mecanismo fundamental dessa rede de licenciamentos que concentra comércio, desenvolvimento tecnológico, produção e geração de conhecimento em países centrais. Assim, o acesso à tecnologia de produção de vacinas é acentuado pela disponibilidade de conhecimento científico e tecnológico. Embora existam argumentos de que a efetiva produção depende de recursos financeiros e humanos que levariam muito tempo para se efetivar em países periféricos, é importante destacar que as patentes contribuem significativamente para perpetuar a defasagem observada da vacinação entre países.

Esses desafios permanecem relacionados a mecanismos de cooperação global com facilidades para capacitação e produção de vacinas em regiões que necessitam de menores barreiras para o desenvolvimento.

O COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE E AS POLÍTICAS PÚBLICAS PARA FORTALECIMENTO DA INOVAÇÃO E PRODUÇÃO LOCAL EM SAÚDE

É clara a importância do conhecimento endógeno para que sejamos uma nação desenvolvida. A concentração da inovação em saúde em poucos países, como abordado, vem aumentando as assimetrias e desigualdades entre os povos. O economista Celso Furtado já ressaltava que o desenvolvimento do país envolve, ao mesmo tempo, as dimensões econômica, do direito à vida, social e ambiental

(Furtado, 1964). Não há desenvolvimento que seja apenas científico, ou apenas econômico, ou apenas social sem estar vinculado à própria geração de renda e de riqueza que atendam às necessidades da sociedade.

A Fiocruz está inserida nessa perspectiva e vem contribuindo com políticas públicas e capacitação científica e tecnológica por seu papel de instituição estratégica de Estado. Como tal, vem contribuindo para o avanço no campo social e, simultaneamente, na produção nacional e em ciência, tecnologia e inovação como base material fundamental para sustentar o desenvolvimento e a autossuficiência do país. É a lógica da produção nacional em saúde integrada ao conhecimento e a serviço das pessoas.

Com a atual pandemia, tornou-se crítica essa necessidade e ficou clara também para a sociedade a importância do desenvolvimento local da produção e da inovação em saúde. O fortalecimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) é uma ação sistêmica e necessária, que envolve as instituições de ciência e tecnologia (ICTs), a iniciativa privada (empresas industriais e prestadoras de serviço), o Estado e principalmente a sociedade, já que o bem-estar social é tanto o objetivo quanto a saída para o Brasil dar um salto qualitativo em termos de padrão de desenvolvimento para o país.

Para apreender a dinâmica de participação sistêmica desses diversos atores, a saúde deve ser compreendida em um contexto de desenvolvimento que envolve um tripé: a perspectiva social (em que se encontra o Sistema Único de Saúde, o SUS, que é o maior do mundo em termos de população); a perspectiva econômica e a da ciência, tecnologia e inovação (área estratégica na sociedade do conhecimento, que liderou a Terceira Revolução Industrial e que lidera a atual Quarta Revolução, científica e tecnológica, com inteligência artificial, *big data* e genômica avançada); e a perspectiva ambiental (não podemos dizer que temos saúde se o meio ambiente está degradado, se usamos de modo arriscado e perigoso produtos agrotóxicos para a população, se as florestas são derrubadas, se a base da vida no planeta fica ameaçada e se a mudança climática começa a induzir a emergência descontrolada de novas endemias, pandemias, patologias, poluição). Essas três dimensões estão indissociavelmente ligadas.

A saúde é uma área econômica da maior relevância e um espaço econômico de desenvolvimento. Não teríamos no Brasil hoje as vacinas contra a Covid-19 produzidas pela Fundação Oswaldo Cruz e pelo Instituto Butantan sem a criação, nos últimos vinte anos, de capacidade tecnológica e de produção. No caso do Butantan, a vacina contra a gripe foi a base tecnológica para a vacina contra a Covid-19. No caso da Fiocruz, foram as tecnologias desenvolvidas para biofármacos e doenças crônicas que formaram a base tecnológica para que a instituição produzisse a vacina para Covid-19. Isso mostra que está por trás da própria vacinação para Covid-19 uma

transformação produtiva, da ciência, da tecnologia e da inovação, na qual o Brasil entrou, ainda que de modo defasado e com enormes desafios para o futuro, nas tecnologias modernas para a produção de vacinas.

Ao mesmo tempo, as transformações sociais e na gestão pública também evoluíram. Nesses vinte anos, o SUS tem se fortalecido e vêm se estruturando estratégias de vacinação que emergem desde os anos 1970, como o Programa Nacional de Imunização – um dos mais avançados do mundo. O marco da CT&I no Brasil propiciou, dentre outras coisas, a clareza jurídica de que a inovação é também papel do Estado. A emenda n. 85/2015 inseriu pela primeira vez a palavra *inovação* na Constituição brasileira, tanto no capítulo sobre ciência e tecnologia quanto no capítulo que trata do Sistema Único de Saúde. A lei n. 13.243/2016 ampliou os mecanismos de contratação tecnológica e transferência de tecnologia para inovação, e o decreto n. 9.283/2018 regulamentou, em detalhes, os principais meios de contratação de risco tecnológico, dentre eles a *Encomenda Tecnológica* (ETEC) utilizada como instrumento para contratação da compra da vacina Oxford/AstraZeneca antes mesmo de o novo produto estar finalizado.

Salienta-se que a experiência dos gestores públicos da Fundação Oswaldo Cruz, com apoio da Procuradoria Federal da Fiocruz e de gestores das instâncias de controle do país, propiciou um contrato inovador e no tempo correto da oportunidade pública. Negociou-se que não só a nova tecnologia estaria garantida aos brasileiros, caso o produto fosse aprovado, como também estaria garantida a transferência gradual da tecnologia de fabricação do ingrediente farmacêutico ativo (IFA) – transferência de conhecimento –, o que permitiria o registro nacional e a fabricação autossuficiente da vacina. Com isso, o país é líder no eixo Sul-Sul em termos de produção local da vacina contra Covid-19.

As empresas nacionais vêm se tornando cada vez mais atuantes na produção de genéricos e similares, o que as capacita para inovação – e se não avançamos mais, é porque ainda não nos tornamos inovadores na disputa tecnológica (Gadelha, 2021). As parcerias para desenvolvimento produtivo (PDPs) trouxeram frutos tanto em forma de produtos, como por exemplo o imunossupressor *Tacrolimo*, quanto na experiência de interação público-privado em saúde. A diversificação produtiva e o avanço em setores mais dinâmicos, relacionados à demanda por atividades de maior conteúdo tecnológico, estão fortemente associados à demanda do Estado (Mazzucato, 2013).

O Complexo Econômico-Industrial da Saúde explicita a abordagem sistêmica na produção e tecnologia em saúde, já que o campo da saúde abrange um conjunto de indústrias de base química e biotecnológica, no qual se situam medicamentos e vacinas; um conjunto de indústrias de base mecânica e eletrônica de materiais, no que se refere a equipamentos, como ventiladores, órteses e próteses; e os serviços, que também se constituem em verdadeiras unidades industriais e tecnológicas, tendo

em vista que a produção de um medicamento ou vacina demanda pesquisa clínica no âmbito do serviço de saúde, da Atenção Primária, dos hospitais, envolvendo a testagem no serviço de diagnóstico.

A esses três sistemas interdependentes – de base química e biotecnológica, mecânica e de materiais e de serviços – soma-se a principal característica recente: o subsistema de informação e conectividade, que é transversal aos demais sistemas, com inteligência artificial, *big data* e informação genômica, entre outros avanços totalmente integrados à saúde. Vivenciamos o momento em que nenhuma empresa e nenhuma política pública podem ser feitas sem as ferramentas de informação e de conectividade.

Como exemplo da importância sistêmica para população está a Atenção Básica. Não podemos prestar Atenção Básica de qualidade apenas com conhecimentos elementares. Precisamos de indicadores e dados que nos mostrem mais. Precisamos saber se a população está sob risco ou se a variante A, B ou C está se disseminando, por exemplo. É preciso ter inteligência preditiva e *chegar antes da doença*, compreendendo que a saúde não é individual e sim coletiva. Esse subsistema de informação envolve tanto as atividades das grandes empresas de saúde quanto as políticas nacionais de Estado.

A percepção de que a saúde faz parte de um complexo sistêmico fica muito clara na atual pandemia: se não conhecemos a população na Atenção Primária, se não temos vacina, ventilador, se não há teste para diagnóstico, tratamento ambulatorial, distribuição de produtos, profissionais especializados e treinados e todas essas atividades interconectadas em um sistema de informação inteligente, não há acesso à saúde. Isso mostra como a ciência e a tecnologia da Quarta Revolução Tecnológica estão presentes como um quarto subsistema, que está articulando e norteando as ações da saúde (Gadelha, 2021).

Um CEIS fortalecido e soberano é condição essencial para garantir a sustentabilidade do SUS. A análise da balança comercial do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (cujo déficit de importação em produtos para saúde já atingiu 15 bilhões de dólares) é uma das evidências que demonstram que uma base produtiva enfraquecida cria obstáculos para a garantia do SUS.

É preciso união de todos os envolvidos para que o CEIS no Brasil ganhe legitimidade e cresça como núcleo estratégico e dinâmico de um sistema econômico e produtivo, com foco nas demandas do SUS e com sustentabilidade em todas as ações. A Saúde está para o século XXI como estiveram o petróleo e o aço para o século XX, inclusive em termos de desenvolvimento sustentável e garantia de empregos qualificados.

É necessária uma ação sistêmica envolvendo compras públicas, financiamento, produção local e inovação, regulação, C&T e ações de comércio exterior. Também é preciso fazer cumprir o artigo 219 da Constituição, que explicita que o mercado

interno integra o patrimônio nacional e que será incentivado de modo a viabilizar o desenvolvimento cultural e socioeconômico, o bem-estar da população e a autonomia tecnológica do país.

A saúde se apresenta como grande saída da crise, para o Brasil ter um padrão de desenvolvimento baseado na ciência, na tecnologia e na inovação para a população. É uma área-chave para entrarmos de modo não dependente na Quarta Revolução Tecnológica e garantir o acesso universal à saúde para a nossa população.

Mais uma vez, de forma pioneira, a Fiocruz apresenta-se preparada para colocar o Brasil de forma destacada na janela de oportunidades que se abre com a possibilidade de desenvolver imunobiológicos com base na tecnologia RNA mensageiro. Ao ser aprovada como Centro da OMS na América Latina, a Fiocruz poderá protagonizar um salto qualitativo na interação com todo o Complexo Econômico-Industrial da Saúde por meio do desenvolvimento de novos produtos e serviços para a população.

CONCLUSÕES

A pandemia da Covid-19 vem demonstrando ao mundo a fragilidade do sistema de saúde dos países, pela alta dependência de poucos produtores globais de produtos acabados, insumos e equipamentos de produção. Mostra a importância do investimento continuado em ciência, tecnologia e inovação, assim como na capacidade industrial. Países mais avançados, como EUA, Reino Unido e Alemanha, foram capazes de mobilizar rapidamente recursos para investir na aceleração do desenvolvimento de vacinas contra a Covid-19. Países emergentes como China, Índia e Rússia também investiram no desenvolvimento de vacinas logo no início da pandemia.

Diferentemente das manifestações iniciais e do clamor mundial por solidariedade, por desenvolver vacinas que pudessem ser caracterizadas como bens públicos globais e que fossem acessíveis ao conjunto da população mundial, o mundo vive hoje um enorme desequilíbrio, denominado de *Apartheid das vacinas*. O financiamento das iniciativas internacionais e os esforços de produção vêm se mostrando insuficientes para fazer frente às necessidades globais. As doações excedentes de países como EUA, Canadá ou União Europeia têm sido tímidas com relação a suprir efetivamente as necessidades de países pobres. Alguns países na África não têm conseguido vacinar os trabalhadores de saúde da linha de frente do combate à pandemia.

São várias iniciativas de instituições multilaterais que enfatizam a importância de haver maior produção de vacinas localmente para diminuir a dependência da importação de países centrais. A iniciativa da OMS, buscando o fortalecimento da

produção com criação de *Hub* regional, utilizando plataforma mRNA, pode ser uma alternativa para diminuir o desequilíbrio das capacidades de produção de vacinas no mundo. Para ser bem-sucedida, necessitará de cooperação internacional e dos países participantes para ter sustentabilidade de suas operações de produção para essa pandemia e eventualmente as outras epidemias que surgirem.

O Brasil, com a sexta maior população mundial, tem a necessidade de dispor de capacidade de pesquisa, desenvolvimento tecnológico e produção de insumos estratégicos para a saúde de modo a diminuir a grande dependência de importação. E o Complexo Econômico-Industrial da Saúde explicita a abordagem sistêmica na produção e tecnologia em saúde, abrangendo um conjunto de indústrias de base química e biotecnológica (medicamentos e vacinas), um conjunto de indústrias de base mecânica e eletrônica de materiais e os serviços, que também se constituem em verdadeiras unidades industriais e tecnológicas.

REFERÊNCIAS

BALL, P. The lightning-fast quest for Covid vaccines – and what it means for other diseases. *Nature*, 589: 16-19, 2021.

BERMUDEZ, J. Contemporary challenges on access to medicines: beyond the UNSG High-Level Panel. *Ciência & Saúde Coletiva*, 22(8): 2.435-2.439, 2017.

BIOMEDICALADVANCEDRESEARCHANDDEVELOPMENTAUTHORITY(BARDA).Covid-19 Medical Countermeasure Portfolio. Disponível em: <www.medicalcountermeasures.gov/app/barda/coronavirus/COVID19.aspx>. Acesso em: 25 set. 2021.

CHAVES, G. C. et al. Estratégias de redução de preços de medicamentos para aids em situação de monopólio no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 49: 86, 2015.

COMISIÓN ECONÓMICA PARA AMERICA LATINA Y EL CARIBE (CEPAL). *Lineamientos y Propuestas para un Plan de Autosuficiencia Sanitaria para America Latina y el Caribe LC/TS*. Santiago: Naciones Unidas, Cepal, 2021. Disponível em: <www.cepal.org/es/publicaciones/47252-lineamientos-propuestas-un-plan-autosuficiencia-sanitaria-america-latina-caribe>. Acesso em: 23 set. 2021.

COVID-19 VACCINE TRACKER. We are tracking the progress of Covid-19 vaccine candidates to monitor the latest developments. Disponível em: <<https://covid19.trackvaccines.org/>>. Acesso em: 25 set. 2021.

DUKE GLOBAL HEALTH INNOVATION CENTER. Vaccine manufacturing. Duke Speedometer, Launch and Scale. Global Health Innovation Center Speedometer, 10 set. 2021. Disponível em: <<https://launchandscalefaster.org/covid-19/vaccinemanufacturing>>. Acesso em: 15 set. 2021.

FURTADO, C. *Dialética do Desenvolvimento*. v. 2. [s.l.]: Fundo de Cultura, 1964.

GADELHA, C. A. G. O complexo econômico-industrial da saúde: por uma visão integrada do desenvolvimento econômico, social e ambiental. *Cadernos do Desenvolvimento*, 16(28): 25-49, 2021.

GAVIRIA, M. & KILIC, B. A network analysis of Covid-19 mRNA vaccine patents. *Nature Biotechnology*, 39: 546-548, 2021.

GLOBAL HEALTH CENTER. Covid-19 Vaccines R&D Investments. *Graduate Institute of International and Development Studies*, 8 jul. 2021. Disponível em: <www.knowledgeportalia.org/covid19-r-d-funding>. Acesso em: 15 set. 2021.

HOPKINS, J. S. Developed Countries Lock Up Covid-19 Vaccines Through 2023. *The Wall Street Journal*, New York, 2 jun. 2021. Disponível em: <www.wsj.com/articles/developed-countries-lock-up-covid-19-vaccines-through-2023-11622665655>. Acesso em: 25 set. 2021.

JINPING, X. President Xi's speech at the opening of 73rd World Health Assembly, 18 maio 2020. *National Health Commission of the People's Republic of China*, 19 maio 2020. Disponível em: <http://en.nhc.gov.cn/2020-05/19/c_80268.htm>. Acesso em: 16 set. 2020.

JUNEJA, S. et al. Projected savings through public health voluntary licences of HIV drugs negotiated by the Medicines Patent Pool (MPP). *Plos One*, 12(5): e0177770, 2017.

KRAMMER, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 586: 516-527, 2020.

KREMER, M.; LEVIN, J. & SNYDER, C. M. Advance market commitments: insights from theory and experience. *AEA Papers and Proceedings*, 110: 269-273, 2020.

LIU, K. et al. Global landscape of patents related to human coronaviruses. *International Journal of Biological Sciences*, 17(6): 1.588-1.599, 2021.

LURIE, N. et al. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *New England Journal of Medicine*, 382: 1.969-1.973, 2020.

MADHUKAR, P. 10 Images that illustrate the shameful global vaccine inequity. *Nature Portfolio Microbiology Community*, 28 ago. 2021. Disponível em: <<http://naturemicrobiologycommunity.nature.com/posts/10-images-illustrate-the-global-vaccine-inequity>>. Acesso em: 15 set. 2021.

MAZZUCATO, M. *The Entrepreneurial State: debunking public vs, private sector myths*. London, New York, Delhi: Anthem Press, 2013.

MODERNA. Statement by Moderna on Intellectual Property Matters during the Covid-19 Pandemic, 2020. Disponível em: <<https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/statement-moderna-intellectual-property-matters-during-covid-19/>>. Acesso em: 15 set. 2021.

MEDICINES PATENT POOL (MPP). VaxPaL – Covid-19 vaccines patent landscape, 2021. Disponível em: <<https://medicinespatentpool.org/what-we-do/disease-areas/vaxpal/>>. Acesso em: 15 set. 2021.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). Resolução n. 74/274, de 20 de abril de 2020, da Assembleia Geral das Nações Unidas. Geneva: ONU, 2020. Disponível em: <<https://undocs.org/en/A/RES/74/274>>. Acesso em: 30 set. 2021.

OUR WORLD IN DATA. Covid-19 vaccine doses administered by country income group, 17 set. 2021. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/grapher/cumulative-covid-vaccinations-income-group>>. Acesso em: 18 set. 2021.

OXFORD UNIVERSITY INNOVATION. Expedited access for Covid-19 related IP, 2020. Disponível em: <<https://innovation.ox.ac.uk/technologies-available/technology-licensing/expedited-access-covid-19-related-ip/>>. Acesso em: 15 set. 2021.

PHILIPPIDIS, A. Top 11 best selling Covid-19 vaccines and drugs of H1 2021. *Genetic Engineering and Biotechnology News*, New Rochelle, 8 set. 2021. Disponível em: <www.genengnews.com/a-lists/top-11-best-selling-covid-19-vaccines-and-drugs-of-h1-2021>. Acesso em: 18 set. 2021.

POSSAS, C. et al. Vaccine innovation for pandemic preparedness: patent landscape, global sustainability, and circular bioeconomy in Post-Covid-19 era. *Circular Economy and Sustainability*, 15 jul. 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s43615-021-00051-y>>. Acesso em: 15 set. 2021.

RITCHIE, H. et al. Coronavius (Covid-19) Vaccinations. *Our World in Data*, 17 set. 2021. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>>. Acesso em: 18 set. 2021.

THE UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND (UNICEF). Covid-19 vaccine market dashboard. *Unicef Supply Division*, 2021. Disponível em: <www.unicef.org/supply/covid-19-vaccine-market-dashboard>. Acesso em: 15 set. 2021.

VOYSEY, M. et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 397(10.269): 99-111, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Covid-19 vaccine tracker and landscape, 2021a. Disponível em: <www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 25 set. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants, 2021b. Disponível em: <www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Acessado em: 4 set. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Vaccine inequity undermining global economic recovery, 2021c. Disponível em: <www.who.int/news/item/22-07-2021-vaccine-inequity-undermining-global-economic-recovery>. Acesso em: 23 set. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Director-General's opening remarks at G20 Health Ministers Meeting - 5 September 2021, 2021d. Disponível em: <<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-g20-health-and-finance-ministers---29-october-2021>>. Acesso em: 5 set. 2021.

WORLD TRADE ORGANIZATION (WTO). IP/C/W/669. Waiver from certain provisions of the Trips Agreement for the prevention, containment and treatment of Covid-19. Communication from India and South Africa, 2 out. 2020. Disponível em: <<https://docs.wto.org/dol2fe/Pages/SS/directdoc.aspx?filename=q:/IP/C/W669.pdf&Open=True>>. Acesso em: 18 set. 2021.

WORLD TRADE ORGANIZATION (WTO). IP/C/W/669/Rev.1. Waiver from certain provisions of the Trips Agreement for the prevention, containment and treatment of Covid-19 - revised decision text, 25 maio 2021. Disponível em: <<https://docs.wto.org/dol2fe/Pages/SS/directdoc.aspx?filename=q:/IP/C/W669R1.pdf&Open=True>>. Acesso em: 18 set. 2021.