

Mauricio Zuma Medeiros • Rosane Cuber Guimarães • Beatriz de Castro Fialho
Priscila Ferraz Soares • Daniel Pacheco Lacerda

MUITO ALÉM DA VACINA DA COVID-19

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ E AS AÇÕES DE ENFRENTAMENTO DA PANDEMIA



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

MUITO ALÉM DA VACINA DA COVID-19

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ E AS AÇÕES DE ENFRENTAMENTO DA PANDEMIA





Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ)

Presidente

Mario Santos Moreira

Vice-presidente de Ambiente, Atenção e Promoção da Saúde

Hermano Albuquerque de Castro

Vice-presidente de Educação, Informação e Comunicação

Cristiani Vieira Machado

Vice-presidente de Pesquisa e Coleções Biológicas

Maria de Lourdes Aguiar Oliveira

Vice-presidente de Produção e Inovação em Saúde

Marco Aurelio Krieger



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS (BIO-MANGUINHOS)

Diretor

Maurício Zuma Medeiros

Gabinete Executivo

Tatiana Sanjuan

Vice-diretor de Reativos para Diagnóstico

Antonio Ferreira

Vice-diretor de Inovação

Sotiris Missailidis

Vice-diretora de Qualidade

Rosane Cuber Guimarães

Vice-diretor de Produção de Biológicos

Luiz Alberto dos Santos Lima

Vice-diretor de Gestão e Desenvolvimento Institucional

Artur Roberto Couto

Vice-diretor de Operações

Flávio Isidoro

Mauricio Zuma Medeiros • Rosane Cuber Guimarães • Beatriz de Castro Fialho
Priscila Ferraz Soares • Daniel Pacheco Lacerda

MUITO ALÉM DA VACINA DA COVID-19

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ E AS AÇÕES DE ENFRENTAMENTO DA PANDEMIA



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

Copyright © 2023 dos autores
Todos os direitos desta edição reservados à
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ / BIO-MANGUINHOS

Revisão

Jorge Moutinho Lima

Normalização

Clarissa Bravo

Capa, projeto gráfico e editoração

Carlos Fernando Reis e Ana Carolina Peixoto da Costa

Produção editorial

Phelipe Gasiglia

Apoio editorial

Editora Fiocruz

Imagens da capa

Vista da Unidade de Apoio ao Diagnóstico da Covid-19 do Ceará. Foto disponibilizada pela Coordenação-Geral da Unadig Ceará.

Vista da testagem sorológica de trabalhadores e estudantes da Fiocruz em atividade presencial. Rio de Janeiro. Foto Raquel Portugal, acervo da Fiocruz Imagens (Fiocruz, 2023).

Apoio Técnico e de Gestão do Projeto

Ana Paula da Silva Carvalho

Cristiane Marques de Souza

Fabio Antonio Sartori Piran

Jaqueline Lilge Abreu

Leandro Gauss

Priscila do Nascimento da Silva

Catálogo na fonte

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde

Biblioteca de Saúde Pública

M953m Muito Além da Vacina da Covid-19: Bio-Manguinhos / Fiocruz e as ações de enfrentamento da pandemia / Mauricio Zuma Medeiros, [et al.] — Rio de Janeiro : Bio-Manguinhos / Fundação Oswaldo Cruz, 2023.

180 p. : il. ; tab.

ISBN: 978-65-89887-04-1

Inclui Bibliografia.

1. Sistema Único de Saúde. 2. COVID-19. 3. Vacinas contra COVID-19. 4. Vigilância Sanitária. 5. Assistência Farmacêutica. 6. Desenvolvimento Tecnológico. 7. Institutos Governamentais de Pesquisa. 8. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fiocruz. I. Medeiros, Mauricio Zuma. II. Guimarães, Rosane Cuber. III. Fialho, Beatriz de Castro. IV. Soares, Priscila Ferraz. V. Lacerda, Daniel Pacheco. VI. Título.

CDD - 23.ed. – 616.2

Glauce de Oliveira Pereira – Bibliotecária CRB 7/5642

2023

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS – BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

Av. Brasil, 4.035, Rio de Janeiro, RJ

CEP: 21040-900

Tel.: (21) 3882-9593

www.bio.fiocruz.br

Mauricio Zuma Medeiros

Administrador, doutor em gestão de tecnologia e inovação pela Universidade de Sussex, na Inglaterra. Diretor do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz).

Rosane Cuber Guimarães

Graduada em ciências biológicas modalidade médica pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), mestra em bioquímica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e doutora em vigilância sanitária pela Fundação Oswaldo Cruz. Professora do Programa de Pós-Graduação de Bio-Manguinhos na Fundação Oswaldo Cruz e vice-diretora de Qualidade do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz).

Beatriz de Castro Fialho

Graduada em ciências econômicas pelo Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), doutora em engenharia de produção com ênfase em inovação pelo Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia (Coppe/UFRJ), gerente da Assessoria de Inteligência Competitiva da Diretoria do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz).

Priscila Ferraz Soares

Graduada, mestre e doutora em engenharia de produção pelo Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Coppe/UFRJ). Pesquisadora em saúde pública atuando como docente em programas de pós-graduação *lato e stricto sensu* da Fundação Oswaldo Cruz. Foi vice-diretora de Gestão e Mercado do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz) e é diretora executiva adjunta da Fiocruz.

Daniel Pacheco Lacerda

Doutor em engenharia de produção pelo Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Coppe/UFRJ). Pesquisador em engenharia e gestão da produção, atuando como coordenador do Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (Unisinos) e do Grupo de Pesquisa em Modelagem para Aprendizagem da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (GMAP/Unisinos). Vice-presidente da Associação Brasileira de Engenharia de Produção e bolsista de produtividade em pesquisa pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Autor de livros nacionais e internacionais pelas editoras Springer, Taylor & Francis, Elsevier e Bookman.

Sumário

PREFÁCIO	9
APRESENTAÇÃO	13
1. O Sistema Único de Saúde: vigilância, prevenção e tratamento	19
2. Bio-Manguinhos/Fiocruz como Instituição Estratégica de Estado na Saúde	39
3. A Pandemia Covid-19 e o Contexto Brasileiro	53
4. O Enfrentamento da Covid-19 por Bio-Manguinhos/Fiocruz	67
5. Medidas Não Farmacológicas	77
6. As Ações de Vigilância Durante a Covid-19	87
7. Testes para Diagnóstico	97
8. Cadeia de Processamento de Testes Moleculares	113
9. As Vacinas de Bio-Manguinhos/Fiocruz	125
10. Governança, Gestão e Convivência com a Covid-19 em Bio-Manguinhos/Fiocruz	147
11. Melhorando Hoje e no Futuro: desafios, reflexões e aprendizagens	173

A obra *Muito Além da Vacina da Covid-19: Bio-Manguinhos/Fiocruz e as ações de enfrentamento da pandemia* retrata em 11 capítulos um período dramático da história da saúde pública brasileira protagonizado por Bio-Manguinhos, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). A abordagem, sistêmica e intersetorial, se propõe essencialmente a descrever a importância do Sistema Único de Saúde (SUS) na vigilância, prevenção e tratamento de doenças; a apresentar a trajetória trilhada por Bio-Manguinhos no enfrentamento das doenças infecciosas no Brasil, incluindo o combate à covid-19; a elucidar o panorama da pandemia ocasionada pela doença; a explicar o processo de governança executado pelo instituto; a detalhar a execução das ações de vigilância durante a pandemia; e a explicitar a gestão do processamento de testes diagnósticos.

Este livro reúne renomados especialistas e profissionais de Bio-Manguinhos que discorrem sobre as ações institucionais de enfrentamento da maior crise sanitária de nosso tempo, a pandemia da covid-19, nas áreas de pesquisa, inovação, produção de kits de diagnósticos e nas atividades de testagem, sendo analisadas com base nos pilares diagnóstico, prevenção e tratamento. Ademais, o texto sinaliza os desígnios da instituição mediante prospecção no campo da vacinologia relacionada à covid-19.

O livro, em outra perspectiva, estimula o leitor a refletir sobre as diferentes frentes de atuação da instituição e seu engajamento na busca de autonomia tecnológica em imunobiológicos, seja via prospecção, encomenda e transferência de tecnologia, seja por meio do desenvolvimento autóctone de tecnologias e produtos inovadores, como o *hub* de mRNA, por exemplo, para atender às necessidades de desenvolvimento e produção local da vacina covid-19 visando suprir a demanda do Brasil e do Sul Global.

Pode-se dizer que o leitor irá desfrutar de um texto com um nível de detalhamento abrangente, porém de maneira compreensível mesmo para aqueles que não dispõem de conhecimento técnico aprofundado nas biotecnologias.

Ao longo da pandemia de covid-19, os desafios enfrentados pela Fiocruz relativos à cadeia de suprimentos, apontados por esta obra, demonstraram a necessidade de se fortalecer o Complexo Econômico-Industrial da

Saúde visando consolidar a produção local de diagnósticos, medicamentos, vacinas e insumos especializados para garantir de forma sustentável o acesso da população aos produtos ofertados pelo nosso SUS. Pode-se afirmar que a Fiocruz construiu uma nova base tecnológica e científica a partir da covid-19, atingindo um novo padrão de assimilação e inovação tecnológica que permitiu, num período extremamente curto de apenas seis meses, a disponibilização de produtos com densidade tecnológica em tempo e custo compatíveis com a gravíssima situação sanitária, algo inerente à missão da Fiocruz.

A atuação da Fundação Oswaldo Cruz no tempo de pandemia elevou seu reconhecimento e seus níveis de confiança perante a sociedade brasileira e entre os organismos multilaterais e instituições internacionais, igualmente entre seus parceiros tecnológicos e industriais. Natural que o papel internacional da Fiocruz e as expectativas sobre sua atuação global aumentem suas responsabilidades. A instituição se prepara para esses desafios requalificando sua atuação nacional, o que implica consolidar seu ecossistema de inovação e ampliar as articulações e cooperações com universidades e institutos de pesquisa, fortalecendo seu diálogo com a sociedade e investimentos em programas de incentivo à ciência e inovação – revolucionando ainda sua presença no território nacional e atualizando seus acordos de cooperação com os laboratórios nacionais, públicos e privados e com os parceiros internacionais, com ênfase em projetos de codesenvolvimento. Ao mesmo tempo, ela reforça e atualiza suas estratégias de inserção internacional, seja nas cooperações estruturantes com países do Sul Global, seja na busca de ambientes de inovação em que possa acelerar seus projetos de inovação.

Destacam-se cooperações em curso como a Rede de Produção de Vacinas para Países em Desenvolvimento (*Developing Countries Vaccine Manufacturing Network – DCVMN*) e a nova Plataforma Regional para Inovação e Produção de Medicamentos e Tecnologias em Saúde nas Américas (*Regional Platform for Innovation and Production of Medicines and Health Technologies in the Americas*), lançada recentemente pela Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (Opas/OMS).

É importante não apenas destacar o êxito das soluções encontradas por Bio-Manguinhos ao longo da pandemia como também reconhecer as assimetrias entre os países na garantia do acesso e no progresso de ciência, tecnologia e inovação (CT&I). A capacidade estruturante nos campos da inovação e produção de Bio-Manguinhos em associação com o desenvolvimento de competências tecnológicas é uma construção histórica que teve origem na transferência da tecnologia para a Fiocruz da vacina de febre amarela em 1940, passando pela incorporação da vacina de meningite na década de 1970 e da vacina Haemofilus de influenza na década de 1990, entre outras relevantes ações, até a nacionalização da vacina covid-19 recombinante-Bio-Manguinhos/Fiocruz.

O compromisso com pesquisa, desenvolvimento tecnológico, tecnologia e inovação (PDT&I) nos últimos anos de alguns laboratórios internacionais é que permitiu um progresso tão acelerado no desenvolvimento de vacinas como ocorrido durante a pandemia. No campo de vacinologia, notáveis progressos na área da imunologia e da imunoinformática têm pavimentado o caminho para o surgimento de uma nova geração de imunobiológicos (4.0). No Brasil, não obstante o progresso alcançado por Bio-Manguinhos em pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I) e produção de vacinas, a criação de novas e inovadoras vacinas para doenças permanece um desafio significativo para o país, sendo necessárias novas políticas públicas e estratégias de inovação entre os produtores nacionais ante os mais modernos paradigmas de PD&I. A autonomia no campo de CT&I e de produção de vacinas pressupõe a superação de obstáculos a partir de ações estratégicas como suporte a PD&I, capacitação e retenção de profissionais qualificados, aprimoramento dos processos regulatórios, incentivo ao surgimento de ambientes de inovação e desenvolvimento da infraestrutura de toda a cadeia de inovação até a produção.

A Fiocruz, mediante o que se denomina de internacionalização da inovação, busca ampliar a autonomia de CT&I e produção via ampliação do seu portfólio tecnológico. A política externa brasileira, expressa em acordos internacionais de desenvolvimento de inovações com países como China, Portugal, França e EUA, será fundamental para inserir a instituição em centros avançados onde ela possa difundir tecnologia e desenvolver produtos em parceria com grandes empresas e universidades estrangeiras. A Fundação acompanha esses movimentos e se prepara para se instalar nesses ambientes mais desenvolvidos e consolidados de inovação.

No Brasil, destaca-se a vacinação como uma questão de igual relevância ao desenvolvimento e produção de vacinas. As exitosas políticas de imunização do Programa Nacional de Imunizações (PNI) datam de cinco décadas. No caso da pandemia de covid-19, a Fiocruz obteve o registro definitivo para produção da vacina em março de 2021 e a autorização para produção nacional do ingrediente farmacêutico ativo (IFA) da mesma vacina em janeiro de 2022. A vacina covid-19 recombinante – merece registro – salvou vidas e reduziu morbidades de forma significativa. Assim, é preciso um movimento envolvendo os níveis de governo e a sociedade com o objetivo de recuperar as altas coberturas vacinais que fazem parte da trajetória da nossa saúde pública, com destaque para o PNI, referência mundial em vacinação. A vacina precisa ser compreendida como um produto da ciência; nesse sentido, deve ser valorizada, assim como a ciência. E na perspectiva do acesso, é consenso que a vacina consiste em um bem público, ou seja, precisa ser acessada, como direito, pelas populações em qualquer lugar do planeta.

É preciso agradecer aos autores pela excelente obra elaborada e igualmente congratular de forma especial os incansáveis colaboradores de Bio-Manguinhos em destaque nesta obra, além dos profissionais de todas as demais unidades da Fiocruz que não mediram esforços em oferecer todo o cabedal científico e tecnológico da instituição a favor do enfrentamento da pandemia de covid-19 no Brasil, agindo com o máximo de dedicação e competência.

Este trabalho é um registro histórico e deixa um legado de ensinamentos em CT&I e produção de vacinas, mas principalmente amplia a nossa percepção sobre a relevância do SUS na equidade do acesso aos recursos em saúde pela população brasileira, criando uma nova perspectiva para a saúde global.

Mario Santos Moreira, D.Sc.
Presidente da Fundação Oswaldo Cruz

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada de um surto de pneumonia de causa desconhecida detectado na cidade de Wuhan, na China (WHO, 2020; Fiocruz, 2022). As primeiras pessoas infectadas foram identificadas entre trabalhadores do Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan. Em poucos dias, especificamente de 31 de dezembro de 2019 a 3 de janeiro de 2020, 44 pacientes com pneumonia de etiologia desconhecida foram notificados à OMS pelas autoridades nacionais chinesas (Menezes, Soares & Camargo, 2021).

O vírus causador do surto foi isolado em 7 de janeiro de 2020, e em 11 de janeiro determinou-se o seu sequenciamento genético – o qual evidenciou tratar-se de um novo coronavírus, o 2019-nCoV, posteriormente denominado Sars-CoV-2 (WHO, 2020; Menezes, Soares & Camargo, 2021; Fiocruz, 2022). A doença causada a partir do vírus foi denominada de covid-19 (WHO, 2020), uma infecção respiratória aguda de elevada transmissibilidade causada pelo coronavírus Sars-CoV-2 (Huang *et al.*, 2020; WHO, 2022).

Ao longo do mês de janeiro de 2020, enquanto autoridades sanitárias definiam medidas para proteger a população com o conhecimento até então disponível, diversos pesquisadores agiam para ampliar o conhecimento científico acerca das características e do comportamento no ambiente do vírus recentemente identificado (Menezes, Soares & Camargo, 2021). Em virtude da covid-19 e de suas consequências, em 30 de janeiro de 2020 a OMS declarou emergência de saúde pública de importância internacional (WHO, 2020). Por sua elevada transmissibilidade, a doença rapidamente disseminou-se em todo o planeta (chegando à Europa em 24 de janeiro de 2020, por exemplo), causando grande preocupação para a saúde pública global (Uguz *et al.*, 2022).

A covid-19 chegou rapidamente ao Brasil. O primeiro caso de infecção relatado no país foi em 26 de fevereiro de 2020 (Agência Brasil, 2021). Em menos de um mês após o registro do primeiro caso, ou seja, em 16 de março de 2020, as autoridades brasileiras declararam a quarentena no país (Agência Brasil, 2020). Poucos dias antes, em 11 de março de 2020, a situação de pandemia global havia sido declarada pela OMS (WHO, 2020).

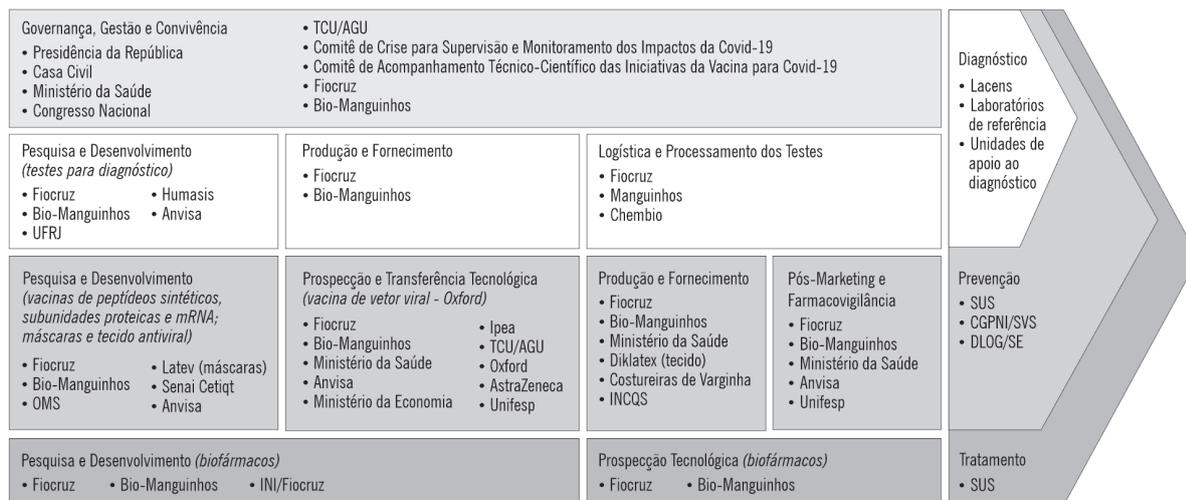
Uma pandemia é a disseminação mundial de uma nova doença, e o termo passa a ser usado quando uma epidemia – surto que afeta uma região – se espalha por diferentes continentes, com transmissão sustentada de pessoa

para pessoa (Fiocruz, 2021). As pandemias têm efeitos preocupantes – podem levar os sistemas de saúde a um colapso, por exemplo. Isso ocorre pelo aumento da demanda de atendimento e internações em curto espaço de tempo. Além disso, elas podem colocar em risco a capacidade de oferta de serviços públicos e privados como transporte e comunicações, causando forte impacto social e econômico (Fauci & Morens, 2012; Morens & Fauci, 2004).

A partir da disseminação da pandemia no mundo, a sociedade se mobilizou por meio de governos, institutos de pesquisas, empresas e universidades, por exemplo, buscando diagnosticar, prevenir e tratar os cidadãos em relação à covid-19 e seus efeitos. O Brasil seguiu esse panorama, em que um conjunto de atores empreendeu esforços conjuntos buscando viabilizar soluções para a pandemia. Dentre esse conjunto de atores, destaca-se a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e, em particular, Bio-Manguinhos/Fiocruz. A Fiocruz integra o Ministério da Saúde do Brasil, sendo uma das instituições de ciência e tecnologia em saúde de destaque na América Latina. Bio-Manguinhos/Fiocruz é a unidade técnica da fundação responsável pelo desenvolvimento tecnológico e produção de vacinas, kits diagnósticos e biofármacos. Assim, Bio-Manguinhos/Fiocruz foi responsável por diversas ações de enfrentamento da pandemia, ajudando o Brasil a superar os desafios impostos pela covid-19.

Este livro retrata as ações realizadas por Bio-Manguinhos/Fiocruz no enfrentamento da pandemia de covid-19. As ações são analisadas com base em três pilares: diagnóstico, prevenção e tratamento. Foram realizadas análises bibliográficas, documentais e entrevistas para demonstrar uma visão ampla desse processo. De acordo com o modelo da cadeia de valor de Porter (1998), o livro foi estruturado em 11 capítulos, conforme indicado na Figura 1. Os capítulos que o compõem foram organizados em uma sequência lógica considerando os processos de pesquisa, desenvolvimento, produção e processamento de kits de diagnósticos. Além disso, levam em conta o processo de desenvolvimento, prospecção, encomenda e transferência tecnológica de vacinas. Adicionalmente, são retratadas algumas das tentativas de se encontrar um tratamento para a doença. Por fim, são explicitados os processos que permeiam toda a cadeia de valor, como a governança, a gestão do projeto e a estratégia regulatória. Buscando tornar essa história compreensível para o público não especializado em saúde pública, utilizou-se a abordagem de *storytelling* (Çetin, 2021).

Figura 1 – Modelo de estruturação do livro com base na cadeia de valor



Fonte: elaborado com base em Porter, 1998.

No primeiro capítulo, discute-se a importância do Sistema Único de Saúde (SUS) na vigilância, prevenção e tratamento de doenças. Inicialmente é explicado o Sistema de Vigilância Epidemiológica, Laboratorial, Genômica e Imunológica; em seguida, o funcionamento do Programa Nacional de Imunizações (PNI). Por fim, discutem-se o acesso a insumos estratégicos para a saúde no Brasil e o contexto da assistência farmacêutica.

No capítulo 2, apresenta-se a história de Bio-Manguinhos/Fiocruz no enfrentamento de doenças infecciosas no Brasil, em particular no combate à covid-19. Inicia-se com a caracterização da Fiocruz em termos de objetivo, atuação e estrutura, seguindo-se a apresentação de Bio-Manguinhos/Fiocruz como uma de suas principais unidades técnico-científicas. Avança-se pelas parcerias tecnológicas estabelecidas por Bio-Manguinhos/Fiocruz para fins de pesquisa, desenvolvimento e produção de vacinas, reagentes para diagnóstico e biofármacos. Relaciona-se parte do desenvolvimento tecnológico com o combate aos principais surtos de doenças infecciosas que ocorreram no território nacional e finaliza-se com as iniciativas de Bio-Manguinhos/Fiocruz nas frentes de diagnóstico, prevenção e tratamento para enfrentar a pandemia de covid-19 no Brasil.

No capítulo 3, apresentam-se uma cronologia e um panorama da pandemia ocasionada pela covid-19, considerando-se a sua disseminação pelo mundo e a chegada ao Brasil, em particular. Sobre o contexto brasileiro, discutem-se alguns efeitos proporcionados pela pandemia. Além disso, caracterizam-se a elaboração e o funcionamento do Comitê de Crise para supervisão e monitoramento dos impactos ocasionados pela covid-19. Por fim, são relatadas as iniciativas em busca um tratamento para a doença.

No capítulo 4, apresenta-se o processo de governança para as iniciativas de enfrentamento da covid-19 executada pela Fundação Oswaldo Cruz e por Bio-Manguinhos/Fiocruz. O capítulo 5 tem como tema central as três principais medidas não farmacológicas adotadas por Bio-Manguinhos/Fiocruz no combate à pandemia da covid-19. Inicia-se com a apresentação do projeto de produção e fornecimento de máscaras triplas, desenvolvido em colaboração com um grupo de costureiras da comunidade de Varginha, Manguinhos. Ressalta-se a parceria estabelecida com o Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial (Senai) para o fornecimento de serviços tecnológicos de avaliação de atividade antiviral, com destaque para a avaliação realizada no tecido antiviral desenvolvido pela Diklatex. Por fim, aborda-se a identificação de contactantes por meio de enquetes sorológicas e a sua relação com o sistema de testagem desenvolvido no instituto.

No capítulo 6, apresentam-se ações de vigilância durante a pandemia da covid-19. Inicialmente é caracterizado o Plano Nacional de Testagem do Ministério da Saúde. Posteriormente são descritos os sistemas de sorovigilância e de tecnovigilância. Por fim, expõe-se como foi realizado o monitoramento da covid-19 no Brasil, por meio dos programas *Monitora Covid-19* e *Observatório Covid-19*.

As principais iniciativas relacionadas à frente de testes para diagnóstico conduzidas por Bio-Manguinhos/Fiocruz no combate à pandemia da covid-19 são o tema do capítulo 7, que se inicia com a apresentação da testagem como uma importante estratégia de enfrentamento do novo coronavírus. Avança-se com a caracterização das principais tecnologias de testagem, com destaque para os testes moleculares, testes rápidos de antígeno e testes rápidos de anticorpos. Descrevem-se as mais importantes iniciativas de Bio-Manguinhos/Fiocruz associadas a cada uma dessas tecnologias. Por fim, apontam-se direcionamentos futuros quanto à detecção de anticorpos neutralizantes e seu papel na emergente vigilância imunológica.

No capítulo 8, abordam-se as principais iniciativas e os desafios enfrentados por Bio-Manguinhos/Fiocruz no que diz respeito ao processamento dos testes para diagnóstico molecular da covid-19. Inicia-se com a apresentação da necessidade de ampliação da capacidade de testagem da Rede de Laboratórios Centrais de Saúde Pública do Brasil, prosseguindo-se com a criação das unidades de apoio ao diagnóstico como uma alternativa para se

escalonar a capacidade de testagem. Descrevem-se os desafios encontrados na criação das unidades, bem como se destaca o transporte das amostras como a principal restrição da cadeia de testagem. Por fim, demonstra-se como a criação do Escritório de Apoio à Gestão Operacional da Cadeia de Testagem trouxe estabilidade ao processo logístico e instituiu uma cultura analítica em Bio-Manguinhos/Fiocruz e nos demais elos da cadeia.

A história dos projetos de desenvolvimento de vacinas candidatas contra a covid-19 conduzidos em Bio-Manguinhos/Fiocruz é apresentada no capítulo 9. São caracterizadas as plataformas tecnológicas de vetores virais, peptídeos sintéticos, subunidades proteicas e RNA mensageiro. Em seguida, avança-se pelo desenvolvimento, prospecção e transferência de tecnologia da vacina de Oxford/AstraZeneca (AZD122). Segue-se a exposição de eventos, desafios, inovações e resultados dos outros três projetos de desenvolvimento de vacinas, incluindo os de subunidades proteicas e de RNA autorreplicativo, ainda em andamento no instituto. Detalha-se a seleção de Bio-Manguinhos/Fiocruz como centro de referência da Organização Mundial da Saúde para desenvolvimento e produção de vacinas com tecnologia de RNA na América Latina. Por fim, aponta-se a direção futura dos projetos de vacinas covid-19 em curso na instituição.

No capítulo 10, apresentam-se as ações de governança, gestão e convivência praticadas por Bio-Manguinhos/Fiocruz a fim de manter suas atividades essenciais de abastecimento ao Sistema Único de Saúde operantes durante a pandemia da covid-19. Inicia-se com a exposição de motivos, diretrizes e objetivos que levaram à elaboração de um plano inicialmente de contingência e posteriormente de convivência para coordenar as operações da instituição durante o período pandêmico. Além disso, descreve-se a organização dos recursos humanos em grupos de trabalho e executivo, apresentando-se suas principais responsabilidades e as dos colaboradores da instituição. Em seguida, detalham-se os planos de convivência e de Gerenciamento do Sistema de Qualidade, expondo como a dinâmica da pandemia alterou as ações que os constituíam. Abordam-se ainda iniciativas externas de monitoramento e controle da pandemia, assim como ações de financiamento e captação de recursos realizadas por Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Por fim, no capítulo 11 procura-se sintetizar um conjunto de desafios, reflexões e aprendizagens com a pandemia da covid-19 no contexto de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Além disso, em termos gerais, são elencados alguns legados da pandemia para a administração pública brasileira. Adicionalmente, exploram-se algumas perspectivas em relação a novas ações de combate à covid-19 e a qualquer outro agravo que possa se tornar uma emergência internacional.

Enfim, este livro busca mostrar como as instituições públicas brasileiras, especificamente a Fiocruz e Bio-Manguinhos/Fiocruz, contribuíram para o enfrentamento da pandemia da covid-19. Por meio de uma síntese das aprendizagens obtidas, esta obra demonstra a capacidade brasileira de mobilizar e unir esforços em torno de um mesmo objetivo, reafirmando nossa capacidade de fazer o que nos propomos e tornar nosso país melhor.

Gostaríamos de agradecer aos colaboradores de Bio-Manguinhos/Fiocruz pela oportunidade de contarmos essa história tão importante para a saúde pública brasileira. Agradecemos a todos que não mediram esforços para o enfrentamento da covid-19 em Bio-Manguinhos/Fiocruz e no Brasil. Um agradecimento especial à Assessoria de Comunicação (Ascom), à Gestão do Conhecimento, ao Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT-Bio) e às demais áreas de Bio-Manguinhos/Fiocruz que nos apoiaram ao longo dessa trajetória. Agradecemos ainda a todas as unidades da Fiocruz por seu esforço, dedicação e competência. Também agradecemos à Editora Fiocruz por nos assistir durante todo o processo editorial.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA BRASIL. Veja as medidas que cada estado está adotando para combater a covid-19. *Agência Brasil*, Brasília, 28 mar. 2020. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-03/veja-medidas-que-cada-estado-esta-adotando-para-combater-covid-19>>. Acesso em: 8 mar. 2022.

AGÊNCIA BRASIL. Primeiro caso de covid-19 no Brasil completa um ano. *Agência Brasil*, Brasília, 26 fev. 2021. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-02/primeiro-caso-de-covid-19-no-brasil-completa-um-ano>>. Acesso em: 8 mar. 2022.

ÇETIN, E. Digital storytelling in teacher education and its effect on the digital literacy of pre-service teachers. *Thinking Skills and Creativity*, 39: 100760, 2021.

FAUCI, A. S. & MORENS, D. M. The perpetual challenge of infectious diseases. *New England Journal of Medicine*, 366(5): 454-461, 2012.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). O que é uma pandemia, 28 jul. 2021. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1763-o-que-e-uma-pandemia>. Acesso em: 8 mar. 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Boletim Observatório Covid-19, 2022. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos_2/boletim_covid_2022-balanco_2_anos_pandemia-redb.pdf>. Acesso em: 8 mar. 2022.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10.223): 497-506, 2020.

MENEZES, R. F.; SOARES, A. & CAMARGO, I. A. Panorama internacional sobre o enfrentamento à pandemia de covid-19 no ano de 2020. *Humanidades & Inovação*, 8(35): 53-70, 2021.

MORENS, D. M. & FAUCI, A. S. Emerging pandemic diseases: how we got to Covid-19. *Cell*, 182(5): 1.077-1.092, 2020.

PORTER, M. *Competitive Advantage: creating and sustaining superior performance*. New York: The Free Press, 1998.

UGUZ, F. *et al.* Is there a higher prevalence of mood and anxiety disorders among pregnant women during the covid-19 pandemic? A comparative study. *Journal of Psychosomatic Research*, 155: 110725, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO, 2020). ACT-Accelerator: status report & plan, 25 Sept. 2020. Disponível em: <www.who.int/publications/m/item/act-accelerator-status-report-and-plan>. Acesso em: 8 mar. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Coronavirus (covid-19) dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int>>. Acesso em: 8 mar. 2022.

O Sistema Único de Saúde: vigilância, prevenção e tratamento

1

Neste capítulo, discute-se a importância do Sistema Único de Saúde (SUS) na vigilância, prevenção e tratamento de doenças. Inicialmente é explicado o Sistema de Vigilância Epidemiológica, Laboratorial, Genômica e Imunológica; em seguida, o funcionamento do Programa Nacional de Imunizações (PNI). Por fim, são discutidos o acesso a insumos estratégicos para saúde no Brasil e o contexto da assistência farmacêutica.

O PAPEL DO SUS NA VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE DOENÇAS: UMA BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO

O Sistema Único de Saúde (SUS) tem como premissa fundamental o acesso universal à saúde para os brasileiros (Pinto, 2021; Souza & Costa, 2010). Em termos gerais, os planos de saúde privados proporcionam cobertura a tratamentos de aproximadamente 22% da população (ANS, 2021; IBGE, 2019). Assim, aproximadamente 78% da população brasileira necessita de apoio do SUS para ter acesso à saúde (ANS, 2021; IBGE, 2019). Esse percentual corresponde a mais de 160 milhões de pessoas. Além disso, em termos específicos, existem regiões em que a cobertura proporcionada pelos planos de saúde é inferior a 8%, como na região Norte e em alguns estados do Nordeste, por exemplo (ANS, 2021; IBGE, 2019). Assim, proporcionar acesso à assistência à saúde no país é um dos principais desafios do governo brasileiro.

O acesso à assistência à saúde pode ser compreendido como a relação entre oferta e demanda de serviços de saúde para as pessoas (Silva *et al.*, 2011). Assim, a oferta pode facilitar ou impossibilitar aos cidadãos a utilização dos sistemas de saúde diante de uma necessidade (demanda) (Travassos, Oliveira & Viacava, 2006; Waetge, 2020).

O SUS desempenha um papel fundamental para a saúde dos cidadãos brasileiros, em termos gerais. Neste capítulo, são abordados três sistemas que compõem o Sistema Único de Saúde. O primeiro é o sistema de vigilância, que pode auxiliar na detecção de possíveis doenças, surtos, epidemias ou pandemias. O segundo é o sistema de prevenção de doenças por meio das vacinas, considerando o Programa Nacional de Imunizações (PNI). O terceiro é o sistema de tratamento, considerando especificamente a assistência farmacêutica.

O SISTEMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, LABORATORIAL, GENÔMICA E IMUNOLÓGICA

A Vigilância em Saúde (VS) envolve um processo contínuo e sistemático de coleta, consolidação, análise de dados e disseminação de informações sobre eventos relacionados à saúde. Para tanto, é preciso planejar e implementar medidas de políticas públicas para proteção da saúde da população, prevenção e controle de riscos, agravos e doenças, bem como para promoção da saúde (Brasil, 2013a).

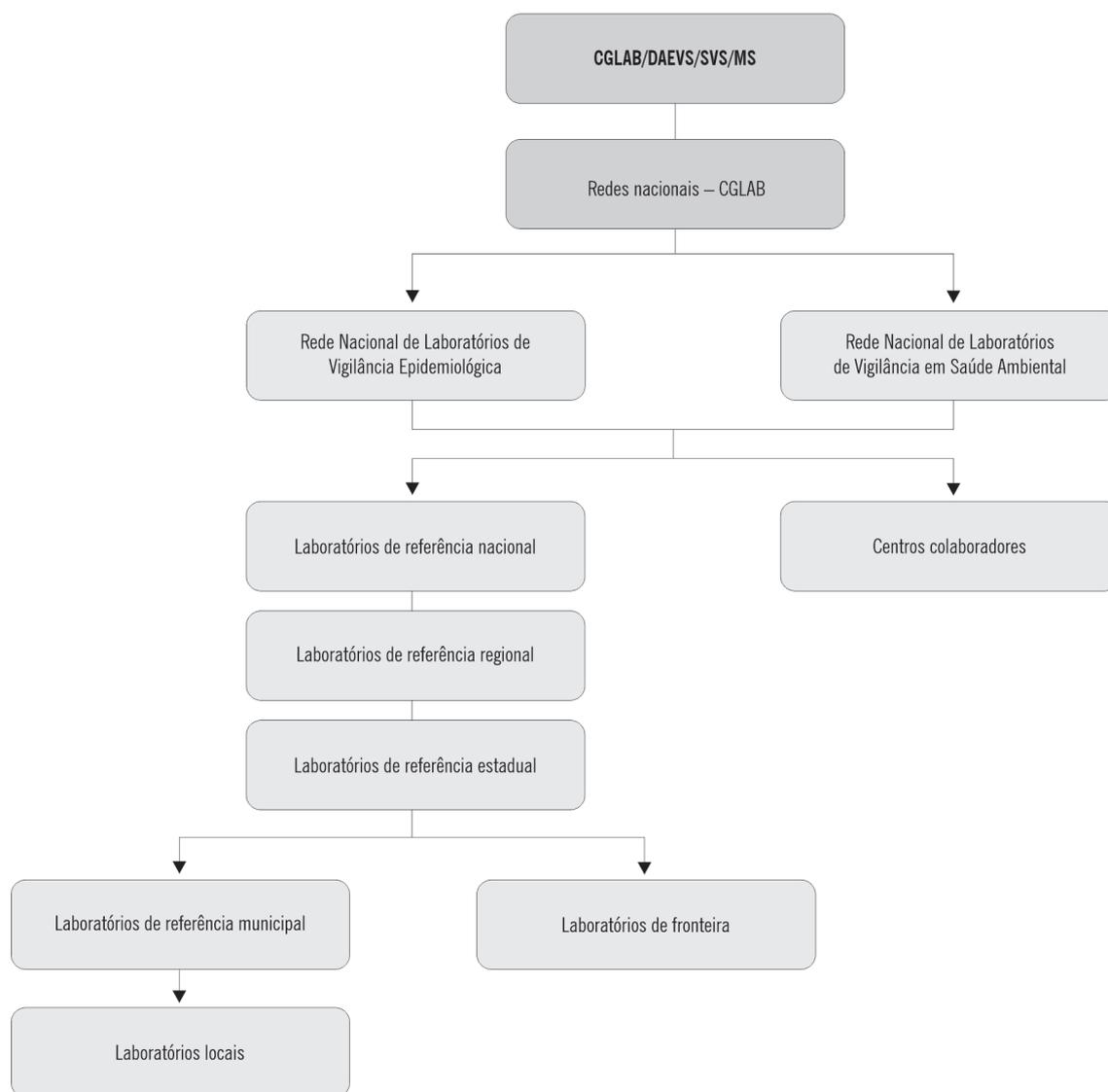
As bases do sistema de VS brasileiro foram estabelecidas em 1993 (Brasil, 1993), possibilitando criar o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE), que, juntamente com o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) e o Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems), busca viabilizar e acelerar a descentralização das ações de prevenção e controle de doenças transmissíveis no país. Ainda em 1993, foi aprovada a redefinição das atribuições e da estrutura do Centro Nacional de Epidemiologia (Cenepi) (Brasil, 1993). Posteriormente, em 1994, instituiu-se a 1ª Comissão Interinstitucional de Epidemiologia (Teixeira *et al.*, 2018), que originou o atual Grupo de Trabalho de Vigilância em Saúde (GTVS) (Teixeira *et al.*, 2018). Destaca-se que o protagonismo do Cenepi, do Conass e do Conasems foi essencial para se promover a descentralização das ações de epidemiologia no Brasil.

Nos anos seguintes (em 2003, por exemplo), foi criada no órgão setorial da administração direta (Ministério da Saúde) a atual Secretaria de Vigilância da Saúde (SVS) (Brasil, 2003). Esta secretaria agregou a experiência acumulada nos avanços proporcionados pelo Cenepi, promovendo a continuidade, a consolidação e a concretização de propostas que ainda não haviam sido implantadas. Assim, foi estabelecida maior autonomia administrativa e financeira na esfera federal. Essa autonomia possibilitou o aperfeiçoamento dos mecanismos e critérios de transferências de recursos para estados e municípios e fortaleceu a integração da Vigilância em Saúde com instituições de ensino e pesquisa, entre outros progressos (Teixeira *et al.*, 2018).

Em 2004, foi instituída a Vigilância Epidemiológica em Âmbito Hospitalar (Brasil, 2004a), e em 2006 o SNVE passou a ser denominado de Sistema Nacional de Vigilância em Saúde (SNVS), pois o escopo de atuação ultrapassava a vigilância epidemiológica tradicional. O SNVS atua em todo o território brasileiro de modo articulado e hierarquizado, por meio das secretarias estaduais e municipais de Saúde e, quando necessário, com o apoio técnico-operacional da SVS (Teixeira *et al.*, 2018). Nos anos subsequentes (2007 em diante), a SNVS desenvolveu uma série de ações de fortalecimento da Vigilância Epidemiológica no Brasil.

O Sistema de Vigilância Laboratorial brasileiro é composto por diversas instâncias, sendo a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) do Ministério da Saúde (Figura 1) responsável por assessorar e cooperar tecnicamente, junto com os estados e o Distrito Federal, a implementação da Rede Nacional de Laboratórios (Brasil, 2022a). Esta, por sua vez, é composta pelo Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (Sislab), organizado em sub-redes, por agravos ou programas, hierarquicamente por grau de complexidade das atividades relacionadas à Vigilância em Saúde (Brasil, 2022a).

Figura 1 – Estrutura do CGLAB/Sislab



Fonte: Brasil, 2021a.

As sub-redes do Sislab são estruturadas observando-se as suas especificidades, de acordo com a seguinte classificação de unidades laboratoriais, definidas na portaria GM/MS n. 2.031, de 23 de setembro de 2004 (Brasil, 2004b): 1) centros colaboradores (CCs); 2) laboratórios de referência nacional (LRNs); 3) laboratórios de referência regional (LRRs); 4) laboratórios de referência estadual (LRES); 5) laboratórios de referência municipal (LRMs); 6) laboratórios locais (LLs); 7) laboratórios de fronteira (LFs).

Os laboratórios de referência realizam procedimentos de alta complexidade, para complementação diagnóstica e controle de qualidade analítica de toda a rede. A análise de amostras enviadas por outros laboratórios, hospitais, clínicas e unidades de saúde de todo o país para confirmação de diagnósticos é uma de suas atividades primordiais. Além disso, promovem capacitação de recursos humanos em áreas de interesse ao

desenvolvimento da credibilidade e confiabilidade laboratorial, estimulando parcerias que visam à melhoria da qualidade dos diagnósticos (Fiocruz, 2022). Importante destacar a diferença entre um laboratório de referência e um laboratório central de saúde pública (Lacen). Os Lacens são laboratórios centrais de saúde pública, de gestão estadual, vinculados às secretarias estaduais de Saúde, enquanto o laboratório de referência pode estar ligado a uma instituição (por exemplo, a Fiocruz), que em razão de sua alta especialização serve como referência.

Com o objetivo de aperfeiçoar as informações laboratoriais, a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB/MS) e o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus/MS) elaboraram, em 2008, o sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) (Brasil, 2022b). O GAL possui padrões próprios de comunicação, arquitetura distribuída, robusta, flexível, multiplataformas e em *software* livre, que permite a integração com os demais sistemas de vigilância e de informação de saúde nos âmbitos municipal, distrital, estadual e federal (Jesus *et al.*, 2013; Paula Jr. *et al.*, 2017).

Além de programas que demandam a condução de atividades de rotina, a Vigilância em Saúde é acionada na ocorrência de situações inusitadas, principalmente nos surtos e epidemias que se constituem emergências em saúde pública (ESPs) (Teixeira *et al.*, 2018). Nessas ocasiões, a rede de serviços se organiza de maneira distinta para responder rápida e adequadamente, visando à proteção da população e à redução de danos à saúde. Esse é o caso, por exemplo, da pandemia ocasionada pela covid-19 (WHO, 2020).

No caso da pandemia ocasionada pela covid-19, além da Vigilância Epidemiológica e Laboratorial, duas outras redes de vigilância contribuíram decisivamente para o enfrentamento da pandemia: a Genômica e a Imunológica. A Vigilância Genômica foi – e ainda é – crucial para o combate à pandemia da covid-19, pois permite monitorar a evolução do vírus e identificar de maneira ágil as novas variantes. Essas variantes ocorrem devido às frequentes mutações do coronavírus durante sua replicação (produção de novas cópias de si pelo próprio vírus dentro de células de hospedeiros infectadas) (Sallas *et al.*, 2021).

O vírus Sars-CoV-2, assim como outros vírus, sofre mutações genéticas à medida que se replica. Mutações específicas podem gerar novas linhagens ou variantes genéticas do vírus em circulação, com diferentes graus de importância para a saúde pública. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), dependendo do risco apresentado à saúde pública, as variantes podem ser classificadas como variantes de preocupação (VOC – do inglês *variant of concern*), variantes de interesse (VOI – do inglês *variant of interest*) ou variantes sob monitoramento (VUM – do inglês *variant under monitoring*) (WHO, 2023). Essas classificações podem seguir os seguintes critérios (Quadro 1):

Quadro 1 – Classificação das variantes

Variante	Descrição
Variantes de preocupação (VOC)	Uma variante do vírus Sars-CoV-2 que atende à definição de VOI (ver a seguir) e, por meio de avaliação comparativa, demonstra estar associada a uma ou mais das seguintes alterações em um grau de significância para a saúde pública global: 1) aumento da transmissibilidade ou alteração prejudicial na epidemiologia da covid-19; 2) aumento da virulência ou mudança na apresentação clínica da doença; 3) redução da eficácia das medidas sociais e de saúde pública, diagnóstico, vacinas e/ou tratamentos disponíveis.

Quadro I – Classificação das variantes (continuação)

Variante	Descrição
Variantes de interesse (VOI)	Uma variante do vírus Sars-CoV-2 que possui alterações genéticas previstas ou conhecidas por alterar características do vírus, como transmissibilidade, gravidade da doença, escape imunológico, escape diagnóstico ou terapêutico; e que causa transmissão comunitária significativa ou múltiplos <i>clusters</i> de casos de covid-19 em vários países, com prevalência relativa crescente juntamente com o aumento do volume de casos ao longo do tempo, ou outros impactos epidemiológicos aparentes que sugerem um risco emergente para a saúde pública global.
Variantes sob monitoramento (VUM)	Uma variante do vírus Sars-CoV-2 que possui alterações genéticas suspeitas de afetar as características do vírus com alguma indicação de que pode representar um risco futuro, sem evidência de impacto fenotípico ou epidemiológico claro no momento, exigindo monitoramento até novas evidências.

Fonte: Brasil, 2022c.

O Brasil conta com laboratórios públicos voltados para esse mapeamento. Considerando especificamente o caso da atuação da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), foi estruturada a Rede Genômica Fiocruz, que reúne especialistas em 11 estados e em outros institutos parceiros que se empenham diariamente em gerar dados mais robustos sobre o comportamento do Sars-CoV-2, por meio da decodificação do genoma viral (Fiocruz, 2021a). Essa rede fornece capacitação e suporte técnico em sequenciamento e geração de dados para técnicos e especialistas de instituições de todo o Brasil e da América do Sul mediante cooperação com a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (Opas/OMS).

Em relação à Vigilância Imunológica, esta considera se a prevenção ou o tratamento (no caso da covid-19, refere-se às vacinas) é capaz de gerar a resposta imunológica desejada em relação ao vírus. A Vigilância Imunológica em relação à covid-19 ainda é um processo em andamento. Em estudo amplo, McDonald e colaboradores (2021) realizaram uma revisão sistemática comparativa e uma meta-análise de reatogenicidade, imunogenicidade e eficácia de vacinas contra Sars-CoV-2. O estudo comprova a eficácia imunológica das vacinas existentes no mercado contra a covid-19. Especificamente em relação à vacina da Fiocruz/Oxford/AstraZeneca, outros estudos prévios também apontam a sua eficácia. Por exemplo, o estudo desenvolvido por Lima e colaboradores (2022) destaca que a vacina é capaz de induzir anticorpos neutralizantes em 99,8% dos casos.

O enfrentamento da pandemia da covid-19 no Brasil deixou um legado em termos da rede de Vigilância em Saúde. Houve elevados investimentos em infraestrutura e equipamentos, além de toda a expertise gerada pelo processo de aprendizagem das ações realizadas. Esse legado reforça a capacidade do país em desenvolver ações mais eficientes e eficazes para o enfrentamento de possíveis surtos, endemias ou pandemias que venham a ocorrer.

PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) é responsável pela política brasileira de imunizações e tem como missão reduzir a morbimortalidade por doenças imunopreveníveis, com fortalecimento de ações integradas de vigilância em saúde para promoção, proteção e prevenção em saúde da população brasileira (Brasil, 2022b). O PNI foi formulado em 1973, sendo instituído pela lei n. 6.259/1975. Inicialmente, o programa teve como

objetivo sistematizar as ações de vacinação no país, após uma determinação do Ministério da Saúde (MS) com base na experiência da vacinação contra a varíola na década de 1960. A varíola foi erradicada em razão da imunização em massa da população, e a partir desse momento a vacinação começou a ser incentivada no Brasil (Ponte, 2021; Temporão, 2003). Como resultado da expansão do programa de vacinação e manutenção de elevadas coberturas vacinais, houve a eliminação de outras cinco doenças: poliomielite, síndrome da rubéola congênita, rubéola, tétano materno e tétano neonatal (Ponte, 2021). Além disso, observou-se o rápido impacto na redução das doenças imunopreveníveis, o que mudou completamente o cenário epidemiológico dessas doenças no Brasil.

A partir da criação e da estruturação do PNI, foi possível a publicação do primeiro Calendário Nacional de Vacinação (CNV), em 1977, normatizado pela portaria ministerial n. 452/1977 (PNI, 1998). O primeiro CNV foi composto por quatro vacinas obrigatórias disponíveis para o primeiro ano de vida das crianças. Com a publicação dessa portaria, iniciava-se o estabelecimento da primeira política pública de universalização da vacinação no território brasileiro (Domingues *et al.*, 2020).

A contribuição do PNI fez-se ainda mais relevante a partir da construção do Sistema Único de Saúde (SUS) no final dos anos 1980, dando início a um movimento de descentralização que colocou o município como o executor primário e direto das ações de saúde, em particular as ações de vacinação. Posteriormente, em 1986, o PNI criou o personagem do *Zé Gotinha*, que se transformou em um símbolo da vacinação no Brasil, criando empatia entre o programa e a população, principalmente as crianças (Stevanim, 2019). Desde esse período o personagem vem promovendo os programas de vacinação do PNI.

Em 2004, instituiu-se o CNV com uma abrangência ampliada, considerando todos os grupos da população (Stevanim, 2019). Nesse cenário, o PNI tem garantido a oferta de vacinas seguras e eficazes para crianças, adolescentes, adultos, idosos e a população indígena (Silva Jr., 2013). Isso ocorreu por meio da publicação da portaria GM n. 597/2004. Foi também na década de 2000, em particular a partir de 2006, que várias novas vacinas foram incorporadas ao calendário e ampliou-se a utilização das vacinas existentes no CNV para outros grupos-alvo (Domingues *et al.*, 2020; Stevanim, 2019).

No decorrer dos anos seguintes, o PNI viabilizou a aquisição centralizada de vacinas, possibilitando que todos os municípios brasileiros cumprissem o mesmo calendário vacinal (Brasil, 2022b). O PNI também ajudou a viabilizar o desenvolvimento de uma estrutura produtiva nacional, que é responsável por mais de 90% das vacinas oferecidas à população (Silva Jr., 2013). Tal conquista foi possível por meio de programas como o Programa de Autossuficiência Nacional em Imunobiológicos (PASNI), que ao longo do tempo fortaleceu a produção nacional e a sustentabilidade do PNI. A produção de vacinas pelos laboratórios públicos tem sido um dos pilares do fortalecimento do Complexo Econômico Industrial da Saúde (CEIS) (Gadelha, 2003; Gadelha & Temporão, 2018).

Ao longo do tempo, a atuação do PNI alcançou consideráveis avanços ao consolidar a estratégia de vacinação com os dias nacionais de vacinação e os crescentes investimentos governamentais no setor (Homma *et al.*, 2020). Assim, os resultados alcançados pelo PNI lhe proporcionaram reconhecimento por parte da sociedade brasileira. O apoio da população às ações de vacinação foi indispensável para o sucesso das ações do programa e para o alcance de coberturas vacinais adequadas (Brasil, 2022d). Por exemplo, em 2012, a campanha de vacinação contra a poliomielite para menores de 5 anos de idade alcançou uma cobertura de 98,9% da população-alvo, apesar de a doença haver sido erradicada no país. Outras campanhas exitosas, em anos recentes, foram a da rubéola, em 2008, quando se vacinaram 67 milhões de pessoas, e a da influenza pandêmica, em 2010, responsável

pela vacinação de 97 milhões de brasileiros. A última campanha de vacinação para manter o sarampo eliminado, realizada em 2011, alcançou uma cobertura de 98,5%, com a vacinação de 16,7 milhões de crianças de 1 a 7 anos. Nas campanhas contra a influenza sazonal, as coberturas alcançadas pelo Brasil são elevadas, comparativamente às de outros países, chegando a atingir 86% da população-alvo em 2011 (Silva Jr., 2013).

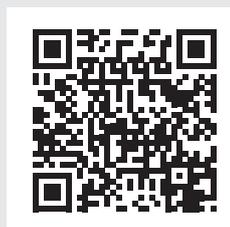
O PNI é um dos maiores programas de vacinação do mundo, ofertando 45 diferentes imunobiológicos. Assim, o PNI brasileiro é reconhecido internacionalmente pela sua abrangência e pelo seu sucesso, sendo considerado um dos programas de saúde pública de maior efetividade e melhor relação custo-benefício no mundo. Além disso, é o programa de imunização considerado mais completo dentre os países em desenvolvimento e alguns países desenvolvidos (Homma *et al.*, 2020). Por exemplo, na Opas, braço da OMS, o PNI brasileiro é citado como referência mundial (Brasil, 2022d). O PNI atende a toda a população brasileira, estimada em mais de 210 milhões de pessoas, o que torna o Brasil um dos países que oferecem o maior volume de vacinas gratuitamente. Com essa crescente ampliação, em 22 anos o gasto do programa com a compra de imunobiológicos cresceu 44 vezes – passando, por exemplo, de R\$ 94,5 milhões, em 1995, para R\$ 4,7 bilhões, em 2019 (Domingues *et al.*, 2020).

Especificamente em relação à pandemia ocasionada pela covid-19, o PNI continua cumprindo o seu papel estratégico. A campanha de vacinação contra a covid-19 considera quase quinhentos milhões de doses distribuídas e mais de quatrocentos milhões de doses aplicadas, alcançando até maio de 2022 uma cobertura vacinal acima de 85% da população (Brasil, 2022d). Nesse sentido, fica evidente que a vacinação atenuou os efeitos da pandemia no mundo em geral e no Brasil especificamente. A aprendizagem obtida durante a pandemia mostrou que as vacinas são a melhor forma de se evitarem mortes e sequelas graves decorrentes das doenças imunopreveníveis. Portanto, a vacinação da população contra a covid-19 pelo Programa Nacional de Imunizações foi um caminho fundamental para o controle da pandemia (Fiocruz, 2021b).

Destaca-se que o Brasil utilizou a expertise acumulada em quase cinquenta anos de experiência do PNI para viabilizar a vacinação contra a covid-19. Mesmo no processo de vacinação contra a covid-19, as bases do PNI de outras campanhas de vacinação foram utilizadas gerando celeridade ao processo de distribuição das vacinas (Brasil, 2022a).

Saiba mais

Vídeo: veja a história dos quarenta anos do Programa Nacional de Imunizações e a entrevista com Lurdinha Maia, médica e sanitária, que foi colaboradora do PNI por dez anos.



<https://www.youtube.com/watch?v=wwRLJOK9jCA>

CENÁRIO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO BRASIL

Nesta seção, é exposto o cenário da assistência farmacêutica no Brasil. Inicialmente, destaca-se a importância do acesso a insumos estratégicos para a saúde no país; em seguida, realiza-se uma contextualização da assistência farmacêutica em termos gerais.

Acesso a insumos estratégicos para a saúde no Brasil

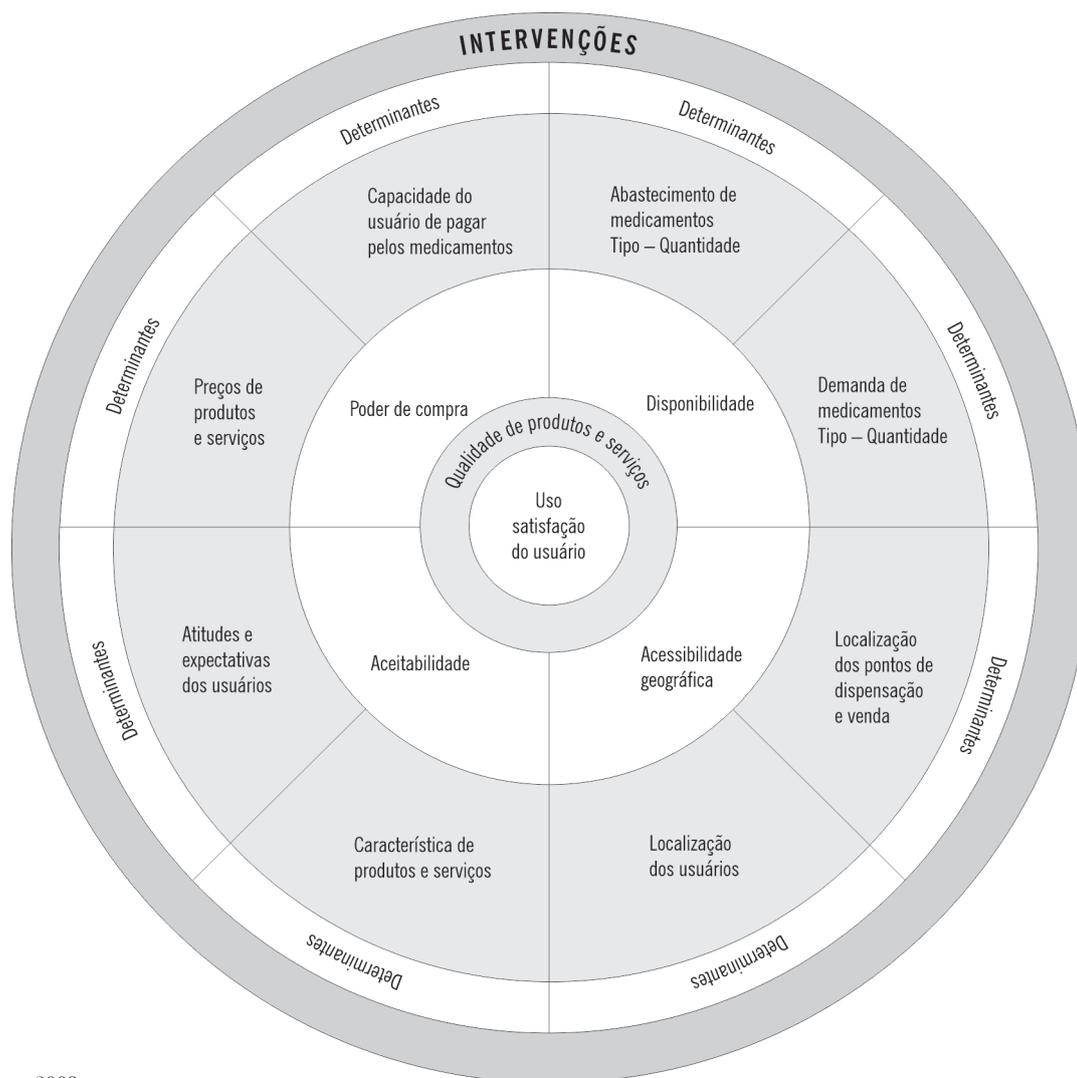
Uma das principais barreiras para se prover o acesso à saúde aos cidadãos é fornecer o acesso a medicamentos para a realização de tratamentos de saúde equitativamente (Waetge, 2020). A OMS e a Opas relacionam barreiras para proporcionar acesso a medicamentos aos cidadãos (Waetge, 2020). Essas barreiras são (Opas, 2009, 2018):

- dificuldades em relação à pesquisa e desenvolvimento (P&D) de medicamentos;
- produção local insuficiente ou inexistente;
- existência de monopólios e oligopólios de fornecimento;
- altos preços praticados contrastando com a reduzida capacidade aquisitiva da população e dos governos;
- desinteresse no desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas;
- dificuldades em relação à disponibilidade (estar disponível para a população) de medicamentos;
- limitações dos sistemas de fornecimento (por exemplo, logística);
- limitações dos serviços de saúde (por exemplo, acesso escasso);
- lacunas ou excessos regulatórios relacionados a produtos e serviços de saúde;
- ausência ou inadequação de políticas e má gestão da assistência farmacêutica.

As barreiras expostas mostram a complexidade associada ao tema. Isso porque são detectadas barreiras por parte da demanda, o que afeta a capacidade dos cidadãos em utilizarem o serviço (por exemplo, alto custo do medicamento), e por parte da oferta (por exemplo, dificuldades em relação a P&D de medicamentos) (Waetge, 2020).

Buscando contribuir com esse debate sobre o acesso a medicamentos, Waetge (2020) apresenta modelos que podem servir de referência para uma ampla compreensão do tema (acesso a medicamentos). Dos modelos analisados por Waetge (2020), dois em particular podem ser destacados. O primeiro é o modelo da Organização Mundial da Saúde (OMS – em inglês: World Health Organization) e da Management Sciences for Health (MSH). O segundo é o modelo de Bigdeli e colaboradores (2013). O modelo da OMS/MSH (Penchansky *et al.*, 2000) baseia-se em quatro dimensões (4A em inglês): *availability* (disponibilidade), *accessibility* (acessibilidade), *acceptability* (aceitabilidade geográfica) e *affordability* (poder de compra), considerando a qualidade de produtos e serviços como determinantes (Figura 2).

Figura 2 – Modelo de acesso a medicamentos da OMS/MSH (Penchansky *et al.*, 2000)



Fonte: Luiza, 2003.

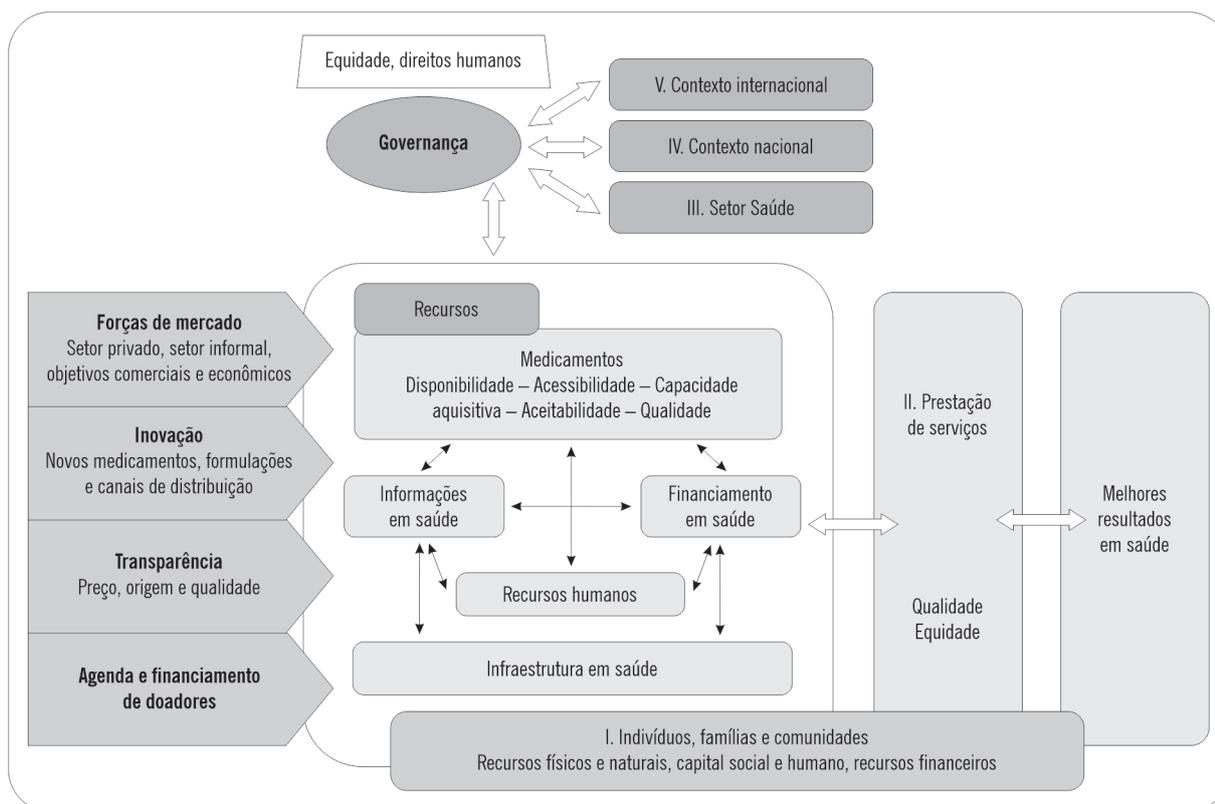
Cada uma das quatro dimensões ilustradas possui cinco determinantes relacionados à oferta e à demanda, que são (Waetge, 2020):

- Disponibilidade: relação entre quantidade ofertada de serviço em relação à necessidade real ou percebida dos usuários;
- Poder de compra: relação da capacidade do usuário de pagar pelos serviços ou produtos e o preço dos produtos ou serviços;
- Aceitabilidade: relação entre as características dos produtos e serviços e as expectativas e necessidades dos usuários;
- Acessibilidade geográfica: relação entre a localização da população usuária dos serviços de saúde e os pontos de vendas;

- Qualidade de produtos e serviços: componente essencial do acesso, perpassa por todas as dimensões anteriores.

Bigdeli e colaboradores (2013) desenvolveram um modelo de acesso a medicamentos (Figura 3). Nesse modelo, representaram as barreiras ao acesso da demanda e da oferta com suas interações nos diferentes níveis do sistema de saúde.

Figura 3 – Modelo de Bigdeli e colaboradores (2013) de acesso a medicamentos



Fonte: adaptado de Bigdeli *et al.*, 2013; e Waetge, 2020.

O modelo considera indivíduos, famílias e comunidades como elementos centrais; em seguida, a prestação de serviços de saúde nos contextos nacionais e internacionais, destacando o papel de diferentes atores nesse processo. A governança também exerce papel de destaque, ligando todos os níveis.

Em razão dos desafios relatados globalmente em relação ao acesso a medicamentos, o Brasil desenvolveu a Política Nacional de Medicamentos (PNM), que propõe diretrizes para tratar esses desafios, especificamente no contexto brasileiro. A PNM foi formalizada em 1998 por meio da portaria GM/MS n. 3.916 (Brasil, 1998). A finalidade da PNM pode ser sintetizada em: 1) garantir a segurança, a eficácia e a qualidade dos medicamentos; 2) promover o uso racional dos medicamentos; 3) promover o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais (aqueles que atenderão às necessidades prioritárias de saúde de uma população). Com base nesses parâmetros, propôs-se um conjunto de diretrizes (Quadro 2).

Quadro 2 – Diretrizes da PNM

Diretriz	Descrição
Adoção da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)	Os produtos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais devem estar continuamente disponíveis aos segmentos da sociedade que deles necessitem, nas formas farmacêuticas apropriadas.
Regulação sanitária de medicamentos	A regulamentação sanitária de medicamentos deve ser enfatizada, especialmente pelo gestor federal, nas questões relativas ao registro de medicamentos e à autorização para o funcionamento de empresas e estabelecimentos, bem como nas restrições e eliminações de produtos que venham a se revelar inadequados ao uso, com base nas informações decorrentes da farmacovigilância.
Reorientação da assistência farmacêutica	A reorientação da assistência farmacêutica no SUS não se restringe às questões atinentes à aquisição e à distribuição de medicamentos, englobando as atividades de seleção, programação, aquisição, armazenamento e distribuição, controle da qualidade e utilização, de modo a favorecer a disponibilidade dos produtos segundo as necessidades da população.
Promoção do uso racional de medicamentos	Na promoção do uso racional de medicamentos, um aspecto prioritário é a informação relativa às repercussões sociais e econômicas do receituário médico no tratamento principalmente no nível ambulatorial de doenças prevalentes. Paralelamente, será dada ênfase também ao processo educativo dos usuários ou consumidores acerca dos riscos da automedicação, da interrupção e da troca da medicação prescrita, bem como à necessidade da receita médica, no tocante à dispensação de medicamentos tarjados. Todas essas questões devem ser objeto de atividades dirigidas aos profissionais prescritores e aos dispensadores.
Desenvolvimento científico e tecnológico	No desenvolvimento científico e tecnológico, será incentivada a revisão das tecnologias de formulação farmacêutica e promovida a dinamização de pesquisas na área, com destaque para aquelas consideradas estratégicas para a capacitação e o desenvolvimento tecnológico nacional, incentivando a integração entre universidades, instituições de pesquisa e empresas do setor produtivo.
Promoção da produção de medicamentos	Quanto à promoção da produção de medicamentos, os esforços serão concentrados no estabelecimento de uma efetiva articulação das atividades de produção de medicamentos da Rename, a cargo dos diferentes segmentos industriais. A capacidade instalada dos laboratórios oficiais deverá ser utilizada, preferencialmente, para atender às necessidades de medicamentos essenciais, sobretudo os destinados à atenção básica, e estimulada para que supra as demandas oriundas das esferas estadual e municipal do SUS.
Garantia de segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos	Garantia de segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos fundamenta-se no cumprimento da regulamentação sanitária, destacando-se as atividades de inspeção e fiscalização, com as quais é feita a verificação regular e sistemática. Essas atividades, coordenadas em âmbito nacional pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, serão efetivadas mediante ações próprias do sistema nacional respectivo, no cumprimento dos regulamentos concernentes às boas práticas de fabricação.
Desenvolvimento e capacitação de recursos humanos	O contínuo desenvolvimento e a capacitação de recursos humanos envolvidos nos diferentes planos, programas e atividades que operacionalizam a Política Nacional de Medicamentos deverão configurar mecanismos privilegiados de articulação intersetorial, de modo que o setor saúde possa dispor de pessoal qualitativa e quantitativamente suficiente, cujo provimento, adequado e oportuno, é de responsabilidade das três esferas gestoras do SUS.

Fonte: Brasil, 2007; USP, 2000.

Dessas diretrizes, são consideradas prioridades a revisão permanente da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, a reorientação da assistência farmacêutica, a promoção do uso racional de medicamentos e a organização das atividades de vigilância sanitária de medicamentos (Brasil, 2007a).

O panorama apresentado sinaliza esforços de implementação de uma agenda ambiciosa a partir da PNM, ilustrando sua importância como documento orientador e transversal aos diferentes governos. As diretrizes e as prioridades previstas na PNM visam lidar com um duplo desafio: de um lado, enfrentar a dinâmica do mercado farmacêutico de acordo com sua regulação; de outro, assegurar a disponibilização dos medicamentos alinhada à operacionalização do sistema público de saúde (Vasconcelos *et al.*, 2017).

Saiba mais

Link: a portaria que instituiu a Política Nacional de Medicamentos (PNM) pode ser consultada em:

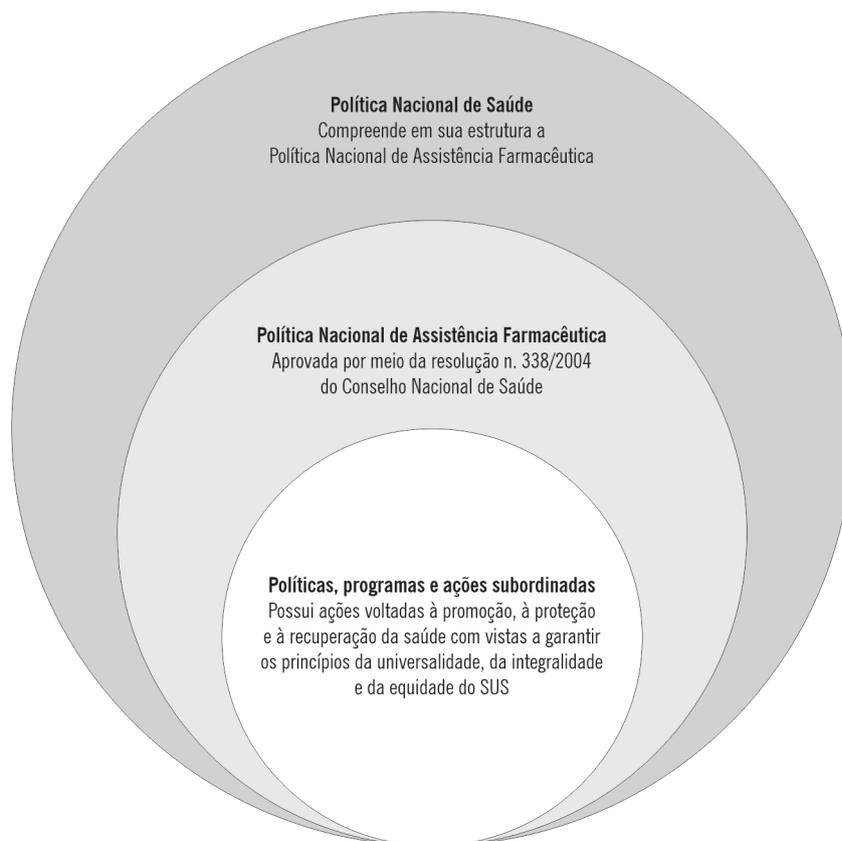
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html



Assistência farmacêutica: contextualização

A Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) foi aprovada por meio da resolução n. 338, de 6 de maio de 2004 (Brasil, 2004c). Assim, a assistência farmacêutica é parte integrante da Política Nacional de Saúde (PNS), que visa proporcionar acesso a medicamentos e insumos para toda a população brasileira. Pode-se definir a assistência farmacêutica (AF) como um conjunto de ações voltadas à promoção, à proteção e à recuperação da saúde, tanto individual como coletiva, tendo o medicamento como insumo essencial e visando ao seu acesso e uso racional (Brasil, 2020). A relação entre a PNS e a PNAF pode ser vista na Figura 4.

Figura 4 – Estruturação da PNS e da PNAF



Fonte: adaptado de Brasil, 2019; e Waetge, 2020.

Um importante elemento na PNAF é a Rename, que expõe a lista de medicamentos oferecidos em todos os níveis de atenção e nas linhas de cuidado do SUS, proporcionando transparência nas informações sobre o acesso aos medicamentos da rede (Brasil, 2022e). Além disso, a Rename é um instrumento promotor do uso racional e considerado uma lista orientadora do financiamento de medicamentos na AF para que estados e municípios componham suas listas de acordo com os perfis epidemiológicos locais. Essa lista ainda serve de base para o direcionamento da produção farmacêutica e para o desenvolvimento científico e tecnológico do país (Waetge, 2020).

Duas portarias ajudaram a estabelecer os parâmetros para desenvolvimento da AF, além da resolução n. 338, de 6 de maio de 2004. Por meio da portaria n. 399/2006 (Brasil, 2006), por exemplo, o Ministério da Saúde instituiu o Pacto pela Saúde, conjunto de reformas institucionais do SUS estabelecido entre as três esferas de gestão (União, estados e municípios). O Pacto pela Saúde tem o objetivo de promover inovações nos processos e instrumentos de gestão para dar maior eficiência e qualidade às respostas do SUS, ao redefinir as responsabilidades de cada gestor em razão das necessidades de saúde da população (Waetge, 2020). A portaria n. 204, de 29 de janeiro de 2007, regulamentou o bloco de financiamento da AF, que dispõe sobre a forma de financiamento da assistência farmacêutica no SUS, estruturando-a em três componentes: 1) componente básico; 2) componente estratégico; 3) componente de medicamentos de dispensação excepcional (Brasil, 2007b).

Além das portarias referidas, a partir de 2009 houve um expressivo avanço no cenário da AF por meio do estabelecimento de parcerias de desenvolvimento produtivo (PDPs). As PDPs são parcerias realizadas entre instituições públicas e entidades privadas visando ao acesso a tecnologias prioritárias, à redução da vulnerabilidade do SUS a longo prazo e à racionalização e redução de preços de produtos estratégicos para a saúde, com o comprometimento de internalizar e desenvolver novas tecnologias estratégicas e de valor agregado elevado (Brasil, 2012).

Apesar de datarem de 2009, as PDPs foram regulamentadas em 2012 e redefinidas em 2014, quando se estabeleceram os critérios para a elaboração da lista de insumos estratégicos do SUS (Brasil, 2012, 2014). Esse marco regulatório apresenta os oito objetivos das PDPs, que buscam a sustentabilidade econômica e tecnológica do país, fomentando o desenvolvimento industrial para diminuir a vulnerabilidade do SUS e ampliar o acesso de medicamentos para a população (Albareda & Torres, 2021). Os oito objetivos das PDPs são (Brasil, 2014):

- 1) ampliar o acesso da população a produtos estratégicos e diminuir a vulnerabilidade do SUS;
- 2) reduzir as dependências produtiva e tecnológica para atender às necessidades de saúde da população brasileira a curto, médio e longo prazos, seguindo os princípios constitucionais do acesso universal e igualitário às ações e aos serviços de saúde;
- 3) racionalizar o poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde, com vistas à sustentabilidade do SUS e à ampliação da fabricação de produtos estratégicos no país;
- 4) proteger os interesses da administração pública e da sociedade ao buscar a economicidade e a vantajosidade, considerando-se preços, qualidade, tecnologia e benefícios sociais;
- 5) fomentar o desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimentos para a inovação no âmbito das instituições públicas e das entidades privadas, contribuindo para o desenvolvimento do CEIS e para torná-las competitivas e capacitadas;
- 6) promover o desenvolvimento e a fabricação em território nacional de produtos estratégicos para o SUS;
- 7) buscar a sustentabilidade tecnológica e econômica do SUS a curto, médio e longo prazos, com promoção de condições estruturais para aumentar a capacidade produtiva e de inovação do país, contribuir para a redução do déficit comercial do CEIS e garantir o acesso à saúde;
- 8) estimular o desenvolvimento da rede de produção pública no país e do seu papel estratégico para o SUS.

As PDPs caracterizam-se como um instrumento da política industrial do Complexo Econômico Industrial da Saúde, destinado a ampliar o acesso a medicamentos e produtos para a saúde considerados estratégicos ao SUS, por meio do fortalecimento do complexo industrial nacional (Albareda & Torres, 2021; Brasil, 2014). A estratégia, que se iniciou com o estabelecimento médio de dez PDPs por ano de 2009 a 2011, alcançou níveis de reconhecimento superiores a partir de 2012. Por exemplo, até 2016 existiam 81 PDPs vigentes, e esses volumes foram crescendo ao longo do tempo (Silva & Elias, 2017). Outro exemplo é na área de vacinas, em que o complexo industrial nacional foi fortalecido por meio das PDPs, obtendo a autossuficiência de sua produção e a sustentabilidade para o PNI (Gadelha & Temporão, 2018; Rezende, Silva & Albuquerque, 2019).

Vale ressaltar a importância das PDPs promovendo a expertise em termos técnicos e de gestão, além de elevar a capacidade produtiva em termos de medicamentos e de vacinas no Brasil. Em relação às vacinas, especificamente, essa expertise acumulada ao longo dos anos permitiu que o país estivesse preparado para enfrentar um possível cenário de emergência sanitária – cenário esse que veio a se materializar por meio

da pandemia ocasionada pela covid-19. Dessa forma, grande parte do sucesso brasileiro ao promover uma ampla campanha de vacinação contra a covid-19 pode ser atribuída ao histórico de desenvolvimento das PDPs, conforme relatado.

Existiram outros marcos que promoveram a AF ao longo dos anos. Por exemplo, a portaria n. 2.981, de 26 de novembro de 2009, que destacou a alteração em termos tanto estruturais quanto conceituais da política de medicamentos de dispensação excepcional ou de alto custo, que passou a ser designada Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (Brasil, 2009). Em 2011, por meio da lei n. 12.401, de 28 de abril, foi definida a assistência terapêutica integral (Brasil, 2011). Em 2013, foi editada a portaria GM/MS n. 1.554, de 30 de julho, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do CEAF no âmbito do SUS (Brasil, 2013b).

Em 2017, todas as portarias publicadas pelo Ministério da Saúde passaram por uma avaliação. As mais importantes, chamadas de portarias com conteúdo normativo e de efeito permanente e duradouro, foram agrupadas em seis grupos chamados de portarias de consolidação (PRCs). Esse processo simplificou a compreensão do processo e ajudou a melhorar a AF (Waetge, 2020). Além disso, a partir da portaria n. 3.992, de 28 de dezembro de 2017, o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços públicos de saúde foram modificados (Brasil, 2017). A modificação passou a considerar dois blocos: custeio e investimento, o que facilitou o planejamento e orçamento dos gastos e flexibilizou o fluxo financeiro do governo.

O acesso pela população brasileira aos medicamentos no SUS ocorre gratuitamente ou por compra direta (adquirida por preços subsidiados pelo MS), com particularidades em termos de formas de acesso e de cobertura entre os componentes (Waetge, 2020). Esse processo e outros benefícios foram viabilizados pela melhoria da AF ao longo do tempo.

Saiba mais

Link: a resolução n. 338, de 6 de maio de 2004, pode ser consultada em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html



CONSIDERAÇÕES FINAIS

O enfrentamento da pandemia da covid-19 no Brasil deixou um legado em termos da rede de vigilância em saúde, devido aos importantes investimentos em infraestrutura e equipamentos por parte da iniciativa pública e privada, além de toda a expertise gerada pelo processo de aprendizagem das ações realizadas. A importância do Programa Nacional de Imunizações também foi destacada e discutida neste capítulo.

Com aproximadamente cinquenta anos de história, o PNI vem contribuindo para promover equidade no acesso às vacinas para a população brasileira, com reconhecimento por parte da sociedade. O programa é um exemplo de referência no processo de imunização internacional reconhecido pela Opas e pela OMS. Desde sua constituição em 1973, o PNI promoveu diversas campanhas de vacinação no Brasil, contribuindo para erradicar

doenças imunopreveníveis. Esse histórico proporcionou expertise para enfrentar o maior desafio do programa desde sua criação, que é oferecer imunização à população contra a doença ocasionada pela covid-19, ajudando a conter a pandemia por ela causada. Por meio do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 (PNO), foi possível planejar e executar uma série de ações coordenadas que ajudaram a tornar o Brasil um dos países que mais vacinaram os seus cidadãos contra a covid-19 no mundo.

Por fim, abordaram-se o desenvolvimento e a evolução da PNM e sua importância para permitir acesso aos medicamentos para a população brasileira. Nesse cenário, destaca-se a AF, que vem se mostrando como um importante instrumento para promover acesso à saúde para os brasileiros, proporcionando suporte ao SUS. Mostrou-se ainda a importância das PDPs e como elas promoveram expertise ao longo do tempo para que o Brasil conseguisse enfrentar a pandemia da covid-19. As parcerias de desenvolvimento produtivo ajudaram a viabilizar, por exemplo, a autossuficiência brasileira em termos de vacinas.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). Dados do setor: mapa de utilização do SUS por beneficiários de planos privados de assistência à saúde, ago. 2021. Disponível em: <<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiMjYxYmM1MDYtY2RkYS00N2lyLWE2ZTctYTE3YzRhYjg5OTM5liwidCI6IjlkYmE0ODBlLTRmYTctNDJmNC1iYmEzLTBmYjEzNzVmYmU1ZiJ9&pageName=ReportSectionf7d4bd960c8bbe089a58>>. Acesso em: 4 jan. 2023.

ALBAREDA, A. & TORRES, R. L. Assessment of the economic savings and advantages of Productive Development Partnerships. *Cadernos de Saude Pública*, 37(3): 1-16, 2021.

BIGDELI, M. *et al.* Access to medicines from a health system perspective. *Health Policy and Planning*, 28(7): 692-704, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Objetivos, estrutura e atribuições do Centro Nacional de Epidemiologia. In: SEMINÁRIO NACIONAL DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 1993, Brasília. *Anais...* Brasília: FNS, Cenepi, 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 3.916, de 30 out. 1998. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html>. Acesso em: 5 jan. 2023.

BRASIL. Presidência da República. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Saúde, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2003. Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2003/d4726.htm>. Acesso em: 4 jan. 2023.

BRASIL. Portaria n. 2.529/GM, de 23 nov. 2004. Institui o Subsistema Nacional de Vigilância Epidemiológica em Âmbito Hospitalar, define competências para os estabelecimentos hospitalares, a União, os estados, o Distrito Federal e os municípios, cria a Rede Nacional de Hospitais de Referência para o referido Subsistema e define critérios para qualificação de estabelecimentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2004a. Disponível em: <www2.saude.ba.gov.br/hgvp/portaria_n_2529-2004-svs.htm>. Acesso em: 4 jan. 2023.

BRASIL. Portaria n. 2031/GM/MS, de 23 set. 2004. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2004b. Disponível em: <<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/MatrizConsolidacao/comum/5634.html>>. Acesso em: 4 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução n. 338, de 6 maio 2004. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2004c. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html>. Acesso em: 5 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 399, de 22 fev. 2006. Divulga o Pacto pela Saúde 2006 – Consolidação do SUS e aprova as Diretrizes Operacionais do Referido Pacto. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2006.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. *Assistência Farmacêutica no SUS*. Brasília: Conass, 2007a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 204, de 29 jan. 2007. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. *Diário Oficial da União*, Brasília,

2007b. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2007/prt0204_29_01_2007_comp.html>. Acesso em: 5 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.981, de 26 nov. 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2009. Disponível em: <[www1.saude.rs.gov.br/dados/1332344988133Portaria GM MS n. 2981 de 26-11-2009.pdf](http://www1.saude.rs.gov.br/dados/1332344988133Portaria%20GM%20MS%20n.%202981%20de%2026-11-2009.pdf)>. Acesso em: 5 jan. 2023.

BRASIL. Lei n. 12.401, de 28 abr. 2011. Altera a lei n. 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2011. Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm>. Acesso em: 5 jan. 2023.

BRASIL. Portaria n. 837, de 18 abr. 2012. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2012. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0837_18_04_2012.html>. Acesso em: 5 jan. 2023.

BRASIL. Portaria n. 1.378, de 9 jul. 2013a. Regulamenta as responsabilidades e define diretrizes para execução e financiamento das ações de Vigilância em Saúde pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios, relativos ao Sistema Nacional de Vigilância em Saúde e Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2013a. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1378_09_07_2013.html>. Acesso em: 4 jan. 2023.

BRASIL. Portaria n. 1.554, de 30 jul. 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*, Brasília, 2013b. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1554_30_07_2013.html>. Acesso em: 5 jan. 2023.

BRASIL. Portaria n. 2.531, de 12 nov. 2014. Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2014. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531_12_11_2014.html>. Acesso em: 5 jan. 2023.

BRASIL. Portaria n. 3.992, de 28 dez. 2017. Altera a portaria de consolidação n. 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços públicos de saúde do Sistema Único de Saúde. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2017. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt3992_28_12_2017.html>. Acesso em: 5 jan. 2023.

BRASIL. Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. PNS. Plano Nacional de Saúde 2020-2023. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_nacional_saude_2020_2023.pdf>. Acesso em: 5 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Guia para Diagnóstico Laboratorial em Saúde Pública: orientações para o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública*. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_laboratorial_sistema_nacional.pdf>. Acesso em: 4 jan. 2023.

BRASIL. Sobre o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública, 2022a. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/sislab/sobre-0>. Acesso em: 4 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações - Vacinação, 2022b. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/programa-nacional-de-imunizacoes-vacinacao>. Acesso em: 28 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Renome, 2022c. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/relacao-nacional-de-medicamentos-essenciais>. Acesso em: 4 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conheça a força do PNI e a importância da vacinação para o enfrentamento de doenças, 2022d. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/junho/conheca-a-forca-do-pni-e-a-importancia-da-vacinacao-para-o-enfrentamento-de-doencas#:~:text=As bases do PNI foram,como de qualquer outro imunizante>. Acesso em: 5 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Expansão da Testagem para Covid-19 - PNE-Teste, 2022e. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-expansao-da-testagem-para-covid-19.pdf/view>. Acesso em: 5 jan. 2023.

- DOMINGUES, C. *et al.* 46 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma história repleta de conquistas e desafios a serem superados. *Cadernos de Saúde Pública*, 36, supl. 2: 1-17, 2020.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Vigilância genômica covid-19, 14 maio 2021a. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/vigilancia-genomica-covid-19>>. Acesso em: 5 jan. 2023.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Covid-19: nota técnica traz evidências sobre importância de vacinar crianças, 28 dez. 2021b. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-nota-tecnica-traz-evidencias-sobre-importancia-de-vacinar-criancas>>. Acesso em: 5 jan. 2023.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Laboratórios de referência. Disponível em: <www.ioc.fiocruz.br/referencia>. Acesso em: 13 jul. 2022.
- GADELHA, C. A. G. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 8(2): 521-535, 2003.
- GADELHA, C. A. G. & TEMPORÃO, J. G. Development, innovation and health: the theoretical and political perspective of the health economic-industrial complex. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23(6): 1.891-1.902, 2018.
- HOMMA, A. *et al.* *Vacinas e Vacinação no Brasil: horizontes para os próximos 20 anos*. Rio de Janeiro: Edições Livres, 2020.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Pesquisa Nacional de Saúde*. Rio de Janeiro: IBGE, 2019. Disponível em: <www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html?=&t=microdados>. Acesso em: 4 jan. 2023.
- JESUS, R. *et al.* Sistema gerenciador de ambiente laboratorial. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 22: 525-529, 2013.
- LIMA, C. N. C. *et al.* Prevalência de anticorpos IGG Anti-Sars-Cov-2 em populações indígenas do estado do Pará. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 26, 2022.
- LUIZA, V. L. *Acesso a Medicamentos Essenciais no Rio de Janeiro*, 2003. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.
- MCDONALD, I. *et al.* Comparative systematic review and meta-analysis of reactogenicity, immunogenicity and efficacy of vaccines against Sars-CoV-2. *npj Vaccines*, 6(1): 74, 2021.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). *O Acesso aos Medicamentos de Alto Custo nas Américas: contexto, desafios e perspectivas*. Washington: Opas, 2009. Disponível em: <https://bvms.saude.gov.br/bvms/publicacoes/acesso_medicamentos_alto_custo_americas.pdf>. Acesso em: 5 jan. 2023.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). *Relatório 30 Anos de SUS, que SUS para 2030?* Brasília: Opas, 2018. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/49663>>. Acesso em: 5 jan. 2023.
- PAULA JR., F. *et al.* Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial - GAL: avaliação de uma ferramenta para a vigilância sentinela de síndrome gripal, Brasil, 2011-2012. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 26(2): 10, 2017.
- PENCHANSKY, R. *et al.* Defining and Measuring Access to 265 Essential Drugs, Vaccines, and Health Commodities: Report of the WHO-MSH consultative meeting, 2000. Disponível em: <www.scienceopen.com/document?vid=6c730f7f-25d6-4ca2-a33f-08bc0c6b9aad>. Acesso em: set. 2023.
- PINTO, F. Fiocruz debate na Câmara a importância do SUS no enfrentamento de crises sanitárias, 10 ago. 2021. Disponível em: <www.fiocruzbrasil.fiocruz.br/fiocruz-debate-na-camara-a-importancia-do-sus-no-enfrentamento-de-crisis-sanitarias/>. Acesso em: 4 jan. 2023.
- PONTE, G. Programa Nacional de Imunizações comemora 48 anos. *Agência Fiocruz de Notícias*, Rio de Janeiro, 17 set. 2021. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/programa-nacional-de-imunizacoes-completa-48-anos>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- REZENDE, K. S.; SILVA, G. O. & ALBUQUERQUE, F. C. Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo: um ensaio sobre a construção das listas de produtos estratégicos. *Saúde em Debate*, 43, n. especial 2: 155-168, 2019.
- SALLAS, J. *et al.* A vigilância genômica do Sars-CoV-2 no Brasil na resposta à pandemia da covid-19. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, 45: 1-2, 2021.
- SILVA, G. O. & ELIAS, F. T. S. Parcerias para o desenvolvimento produtivo: um estudo de avaliabilidade. *Comunicação em Ciências Saúde*, 28(3/4): 313-325, 2017.
- SILVA, Z. P. *et al.* Perfil sociodemográfico e padrão de utilização dos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), 2003- 2008. *Ciência & Saúde Coletiva*, 16(9): 3.807-3.816, 2011.

SILVA JR., J. B. 40 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma conquista da saúde pública brasileira. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 22(1), 2013.

SOUZA, G. & COSTA, I. O SUS nos seus 20 anos: reflexões num contexto de mudanças. *Saúde e Sociedade*, 19(3), 2010.

STEVANIM, L. F. Linha do tempo: vacinação no Brasil. *Radis*, Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <<https://radis.ensp.fiocruz.br/index.php/home/reportagem/linha-do-tempo-vacinacao-no-brasil>>. Acesso em: 4 jan. 2023.

TEIXEIRA, M. G. *et al.* Health surveillance at the SUS: development, effects and perspectives. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23(6): 1.811-1.818, 2018.

TEMPORÃO, J. G. O Programa Nacional de Imunizações (PNI): origens e desenvolvimento. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, 10, supl. 2: 601-617, 2003.

TRAVASSOS, C.; DE OLIVEIRA, E. X. G. & VIACAVA, F. Geographic and social inequalities in the access to health services in Brazil: 1998 and 2003. *Ciência & Saúde Coletiva*, 11(4): 975-986, 2006.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP). Política Nacional de Medicamentos. Informe Técnico. *Revista Saúde Pública*, 34(2): 206-209, 2000.

VASCONCELOS, D. M. M. *et al.* Política Nacional de Medicamentos em retrospectiva: um balanço de (quase) 20 anos de implementação. *Ciência & Saúde Coletiva*, 22(8): 2.609-2.614, 2017.

WAETGE, T. S. G. *Ação Pública de Saúde e o Acesso a Medicamentos na Era do Egov: a informação como elemento estruturante*, 2020. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro: Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). ACT-Accelerator: Status Report & Plan, 25 Sept. 2020. Disponível em: <www.who.int/publications/m/item/act-accelerator-status-report-and-plan>. Acesso em: 12 fev. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Tracking Sars-CoV-2 variants, 2023. Disponível em: <www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Acesso em: 4 jan. 2023.

Bio-Manguinhos/Fiocruz como Instituição Estratégica de Estado na Saúde

2

Neste capítulo, apresenta-se a história de Bio-Manguinhos/Fiocruz no enfrentamento de doenças infecciosas no Brasil, em particular no combate à covid-19. O capítulo se inicia com a caracterização da Fundação Oswaldo Cruz em termos de objetivo, atuação e estrutura, seguindo-se a apresentação de Bio-Manguinhos/Fiocruz como uma de suas principais unidades técnico-científicas. Avança-se pelas parcerias tecnológicas estabelecidas por Bio-Manguinhos/Fiocruz para fins de pesquisa, desenvolvimento e produção de vacinas, reagentes para diagnóstico e biofármacos. Relaciona-se parte do desenvolvimento tecnológico com o combate aos principais surtos de doenças infecciosas que ocorreram no território nacional e finaliza-se com as iniciativas de Bio-Manguinhos/Fiocruz nas frentes de diagnóstico, prevenção e tratamento para enfrentar a pandemia de covid-19 no Brasil.

FIOCRUZ: UMA REFERÊNCIA EM SAÚDE PÚBLICA

A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) é uma instituição pública de pesquisa, desenvolvimento, produção, ensino e assistência em ciências biológicas vinculada ao Ministério da Saúde (MS) (Fiocruz, 2022a). Fundada em 1900 pelo médico epidemiologista e sanitarista Oswaldo Cruz, a fundação tem a missão de

produzir, disseminar e compartilhar conhecimentos e tecnologias voltados para o fortalecimento e a consolidação do Sistema Único de Saúde (SUS) e que contribuam para a promoção da saúde e da qualidade de vida da população brasileira, para a redução das desigualdades sociais e para a dinâmica nacional de inovação, tendo a defesa do direito à saúde e da cidadania ampla como valores centrais. (Fiocruz, 2022g)

Reconhecida pela sociedade brasileira e de outros países por promover a saúde e o desenvolvimento social, gerar e difundir conhecimento científico e tecnológico, e por ser um agente da cidadania, a Fiocruz se destaca como a mais importante instituição de ciência e tecnologia em saúde pública da América Latina (Fiocruz, 2022a).

Em termos nacionais, a atuação da Fundação Oswaldo Cruz vai além da produção de fármacos e vacinas, do ensino, da pesquisa e da assistência em saúde. Também fazem parte das ações da instituição a melhoria da qualidade de vida e o desenvolvimento social da população brasileira, compromissos que em 2003 foram institucionalizados por meio da criação da Assessoria de Cooperação Social, ligada diretamente à Presidência da Fiocruz (Fiocruz, 2022c). Por meio de suas unidades, amplia e apoia projetos de pesquisa-ação e intervenção em territórios de vulnerabilidade social e ambiental. Desenvolve ainda estratégias e ações em saúde pública em colaboração com instituições governamentais, organismos internacionais, associações privadas e da sociedade civil. Além disso, atua na definição de agendas para atender a novas demandas e prioridades, bem como acompanha a conjuntura política nos ministérios e órgãos do governo federal que atuam em parceria com o MS, na busca de ações sinérgicas para promover a saúde (Fiocruz, 2022c).

Por ser uma instituição pública, estratégica de Estado, as ações da Fiocruz requerem um contínuo aprimoramento dos serviços ofertados, de transparência, de abertura à participação popular e ao controle social e de prestação de contas à sociedade (Fiocruz, 2022d). Nesse sentido, iniciativas de desenvolvimento institucional voltadas ao aperfeiçoamento dos mecanismos de integridade pública têm sido conduzidas pela fundação. Uma delas é o Programa de Integridade Pública da Fiocruz, que, por meio do alinhamento e aderência aos valores, princípios e normas éticas compartilhadas para defesa e priorização do interesse público sobre os interesses privados no setor público, visa entregar os resultados esperados pela população de maneira eficiente e efetiva (Fiocruz, 2022d).

Em âmbito internacional, com a coordenação do Centro de Relações Internacionais em Saúde (Cris) e em colaboração com áreas internacionais do governo brasileiro, como a Assessoria Internacional da Saúde (AISA) do MS, e a Agência Brasileira de Cooperação (ABC), do Ministério das Relações Exteriores, a Fiocruz tem estabelecido intercâmbios com instituições de saúde e de ciência e tecnologia em diversos países (Fiocruz, 2022e). A fundação também tem participado de um conjunto de ações internacionais, em especial aquelas relacionadas às negociações de novas orientações políticas no período pós-2015, que, além de envolvimento, demandam sua presença no conselho das instituições que a promovem – Organização das Nações Unidas (ONU), Organização Mundial da Saúde (OMS) etc. A Fiocruz conta com o reconhecimento da Organização Pan-Americana da Saúde/OMS (Opas/OMS) ao ser designada como um dos seus centros colaboradores, o que reafirma a posição da fundação como uma instituição estratégica do Estado nacional e importante protagonista na saúde global (Fiocruz, 2022e).

Realizar a missão da Fiocruz exige estrutura e recursos. Instalada em dez estados brasileiros e no Distrito Federal, a fundação possui 16 unidades técnico-científicas voltadas ao ensino, pesquisa, inovação, assistência, desenvolvimento tecnológico e extensão no âmbito da saúde (Fiocruz, 2022f). Além dos institutos sediados no Rio de Janeiro, com destaque para o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz, considerado o maior produtor de vacinas da América Latina, a Fiocruz tem unidades nas regiões Nordeste, Norte, Centro-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil (Silva *et al.*, 2017). Há ainda uma unidade técnica de apoio destinada à produção de animais de laboratório e derivados; e quatro unidades administrativas dedicadas ao gerenciamento físico, operacional, econômico e financeiro da fundação (Fiocruz, 2022f). A estrutura é operada por mais de 18 mil colaboradores, incluindo servidores públicos, terceirizados e bolsistas – colaboradores que, ao longo dos 120 anos de história da fundação, têm dado continuidade ao objetivo primeiro de seu fundador: o de promover a saúde e o desenvolvimento social da população brasileira.

Saiba mais

Web page: perfil institucional da Fiocruz.



<https://portal.fiocruz.br/perfil-institucional>

Web page: unidades técnico-científicas da Fiocruz.



<https://portal.fiocruz.br/unidades-e-escritorios>

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) é uma das 16 unidades técnico-científicas da Fiocruz (Silva *et al.*, 2017). Fundado em 1976, com a missão institucional de contribuir para a melhoria dos padrões de saúde pública brasileira, Bio-Manguinhos/Fiocruz é responsável pela pesquisa, pelo desenvolvimento e produção de vacinas, reativos para diagnóstico e biofármacos para atender prioritariamente às demandas do país (Fiocruz, 2022a). Além da atuação nacional, Bio-Manguinhos/Fiocruz se destaca no cenário internacional, seja pela exportação do seu excedente de produção, que hoje monta mais de 160 milhões de doses de vacinas distribuídas a mais de setenta países, seja pelas parcerias com organizações internacionais para a realização de atividades de intercâmbio de conhecimento e experiências e, principalmente, cooperação científica e tecnológica (Silva *et al.*, 2017).

Executadas em uma área construída de aproximadamente 65 mil metros quadrados, as operações industriais do instituto se concentram no *campus* sede da Fiocruz, localizado no bairro de Manguinhos, Rio de Janeiro (RJ), ilustrado na Figura 1 (Silva *et al.*, 2017). Responsável pela maior parte da atividade industrial, o Complexo de Tecnologia em Vacinas (CTV) se destaca como um dos maiores complexos de produção e processamento final de vacinas da América Latina (Plotkin *et al.*, 2018). A estrutura não apenas assegura a autossuficiência em vacinas essenciais para o calendário básico de imunização do MS como também confere a Bio-Manguinhos/Fiocruz o posto de maior produtor mundial de vacina contra a febre amarela (Silva *et al.*, 2017). Para suprir continuamente as demandas de saúde pública nacional, os investimentos na ampliação e modernização da infraestrutura e na aquisição de novos equipamentos são constantes. Além do recém-inaugurado Centro Henrique Penna (CHP), onde é produzido o ingrediente farmacêutico ativo (IFA) da vacina covid-19 (recombinante) (Fiocruz, 2022b), um novo *campus* está sendo construído no distrito industrial de Santa Cruz, zona oeste do Rio de Janeiro. Em um terreno de 580 mil metros quadrados, será erguido o Complexo Industrial de Biotecnologia em Saúde (CIBS), que contará com capacidade de produção estimada de 120 milhões de frascos de vacinas e biofármacos por ano (Fiocruz, 2022a). Além do Rio de Janeiro, no *campus* Eusébio (CE) está sendo construído o Centro Tecnológico de Plataformas Vegetais (CTPV), que irá produzir em grande escala biofármacos em diversas plataformas, inclusive aqueles baseados em plataformas vegetais (Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2021).

Figura 1 – *Campus* Manguinhos, Rio de Janeiro



Vista do *campus* de Bio-Manguinhos/Fiocruz no Rio de Janeiro. Foto realizada por empresa contratada por Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Com a crescente modernização do parque industrial e com investimentos que se estendem à capacitação de seus quase 2.300 colaboradores, incluindo servidores públicos, terceirizados e bolsistas, a quantidade de vacinas entregue ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) do MS aumenta anualmente. Em 2021, Bio-Manguinhos/Fiocruz forneceu mais de 233 milhões de doses de vacinas. Foram também entregues 5,4 milhões de frascos/seringas de biofármacos e 26,5 milhões de kits para diagnóstico – produtos que garantem à população brasileira acesso gratuito a imunobiológicos de alta tecnologia e contribuem para a autossuficiência nacional em imunobiológicos (Fiocruz, 2022a).

DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO E ENFRENTAMENTO DE EMERGÊNCIAS NO BRASIL

A história de Bio-Manguinhos/Fiocruz começa na década de 70 em meio à epidemia de meningite que assolava algumas regiões dos estados de São Paulo e Rio de Janeiro. Para combater os avanços da epidemia, que viria a se agravar em 1974, o governo brasileiro deu início a uma operação emergencial de compra da vacina meningocócica sorogrupos A e C do Instituto Mérieux, da França (Silva *et al.*, 2017). Entretanto, a capacidade de produção do instituto francês, único produtor da vacina na época, não era suficiente para suprir a demanda emergente do Brasil. Assim, por meio de um acordo firmado com o governo brasileiro, o Instituto Mérieux construiu em cem dias uma nova fábrica em Lyon, que três meses após sua construção seria capaz de produzir e fornecer ao Brasil um total de cinquenta milhões de doses da vacina contra a meningite (Barbosa *et al.*, 2022).

Tal situação chamou a atenção das autoridades sanitárias do país para a dependência brasileira de imunobiológicos importados, o que faria o governo brasileiro, a partir daquele momento, direcionar esforços para a capacitação nacional na produção de produtos dessa natureza (Homma *et al.*, 2005). Como resultado, em 1976 um acordo para a nacionalização da produção da vacina contra a meningite foi firmado com o Instituto

Mérieux (Silva *et al.*, 2017). Nessa época, havia uma expressiva revisão no MS que, a partir da reorganização das atividades do Instituto Oswaldo Cruz (IOC) e de outras instituições de saúde pública no Rio de Janeiro, levaria à criação de Bio-Manguinhos/Fiocruz, em maio do mesmo ano (1976). Com a missão de produzir imunobiológicos de interesse para a saúde pública, as operações de Bio-Manguinhos/Fiocruz começaram com a produção da vacina contra a febre amarela, herdada do IOC (Barbosa *et al.*, 2022). De maneira subsequente, em decorrência do acordo de transferência de tecnologia estabelecido com o Instituto Mérieux, a planta-piloto para a produção da vacina meningocócica AC também entrou em operação em 1976, ano em que a epidemia de meningite viria a ser controlada no país (Silva *et al.*, 2017).

Contexto semelhante ocorreu em 1980, com os acordos de transferência de tecnologia para a produção das vacinas de sarampo e poliomielite, firmados, respectivamente, com o Instituto Biken (Japão) e o Instituto de Pesquisa de Poliomielite do Japão (Fiocruz, 2019). Além da celebração dos acordos, em 1980, Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou a produção de reativos com o soro para diagnóstico de enterobactérias (*E. coli* Etec, Epec), antígenos O e H de *S. typhi* (Fiocruz, 2019). Após dois anos de colaboração com o Instituto Biken, envolvendo uma complexa tecnologia para o cultivo de tecidos e liofilização em escala industrial, em 1982 Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciava a produção da vacina viral contra o sarampo (Silva *et al.*, 2017).

Um ano depois, em 1983, Bio-Manguinhos/Fiocruz também iniciava a produção da vacina de poliomielite oral trivalente, com a tecnologia fornecida pelo Instituto de Pesquisa de Poliomielite do Japão. Essa produção envolveu as atividades de formulação e processamento final da vacina, com base em concentrado viral importado da Divisão de Produtos Biológicos da empresa SmithKline Beecham, do Reino Unido (Fiocruz, 2019). Embora a reduzida disponibilidade mundial do concentrado viral tenha impedido a produção vertical da vacina (Silva *et al.*, 2017), em 1986, após o desenvolvimento de novas formulações, Bio-Manguinhos/Fiocruz viria a produzir integralmente três tipos da vacina contra a poliomielite (Fiocruz, 2019): 1) monovalente de poliovírus III; 2) poliovírus I, II e III; 3) poliovírus I, II e III com reforço do tipo III. Essas novas formulações, em particular a última, permitiram não apenas uma redução expressiva na quantidade de casos de poliomielite no Nordeste, região onde se concentrava o surto, mas também a erradicação da doença no Brasil em 1994 (Ponte, 2007). No mesmo ano de lançamento das novas formulações (1986), a Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou a vacina de poliovírus I, II e III com reforço do tipo III para os países tropicais (Fiocruz, 2019).

Também em meados da década de 80, o MS aumentou rigorosamente os requisitos de controle de qualidade, o que levou a Syntex do Brasil a encerrar suas operações no país por motivos econômicos. Essa decisão gerou uma crise de abastecimento de soros antiofídicos e antitóxicos e de vacinas, em particular da DTP, contra difteria, tétano e coqueluche (Silva *et al.*, 2017) – o que contribuiu para a efetivação de mais uma política pública importante do governo federal, o Programa de Autossuficiência Nacional em Imunobiológicos (Pasni). O objetivo do Pasni era acabar com a dependência brasileira de importações de soros e vacinas por meio do investimento em laboratórios e plantas industriais nacionais destinados ao atendimento da demanda dos programas públicos de imunização (Ponte, 2007). Favorecido pela criação do Pasni e impulsionado pela necessidade de expandir suas instalações, em 1990 Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou a construção do Complexo Tecnológico de Vacinas (CTV) no *campus* da Fiocruz, no Rio de Janeiro (Fiocruz, 2019) – complexo que posteriormente se tornaria um dos maiores centros de produção e processamento final de vacinas da América Latina. No entanto, a demora na liberação e na utilização de recursos, a alta inflação na época e a inexperiência do corpo técnico da Fiocruz em lidar com projetos de grande porte fizeram com que a construção, prevista para ser concluída em dois anos, levasse oito anos para ser entregue (Ponte, 2007).

A inauguração do Centro de Processamento Final de Imunobiológicos (CPFI) do CTV em 1998, o estável Programa Nacional de Imunizações e o emergente mercado de vacinas infantis na época permitiram que

Bio-Manguinhos/Fiocruz atraísse novas parcerias internacionais para a produção de vacinas (Silva *et al.*, 2017). A primeira delas ocorreu em 1999, mediante o acordo de transferência de tecnologia firmado com a GlaxoSmithKline Biologicals (GSK), do Reino Unido, para produzir a vacina *Haemophilus influenzae b* (Hib) (Barbosa *et al.*, 2022). O projeto foi estruturado em duas fases. A primeira envolvia a transferência de tecnologia para formulação, envase, liofilização e processamento final da vacina Hib, com base em *bulk* (antígeno concentrado) importado da Bélgica. Essa fase foi concluída em 2005, com a produção de três lotes de consistência do produto destinados a estudos clínicos de não inferioridade (Fiocruz, 2019). A segunda fase do projeto, por sua vez, contemplava a produção do concentrado vacinal, que se encerrou em 2007 com o início da produção da vacina Hib em escala industrial. Nesse mesmo ano (2007), foi possível reduzir significativamente a incidência da doença no país (Silva *et al.*, 2017).

Em 2000, outro contrato de transferência de tecnologia foi estabelecido com o Instituto Biken, mas agora envolvendo a produção da vacina contra a rubéola (Fiocruz, 2019). No ano seguinte (2001), como resultado da parceria com o Instituto Butantan, de São Paulo (SP), Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou a produção da vacina combinada de DTP e Hib (Barbosa *et al.*, 2022). Em setembro do mesmo ano, Bio-Manguinhos/Fiocruz obteve a certificação nacional de Boas Práticas de Fabricação (BPF) da vacina febre amarela, emitida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). O instituto alcançaria a qualificação da OMS para atuar como fornecedor internacional desse produto, fato inédito na área de produção de vacinas no Brasil (Silva *et al.*, 2017). No ano de 2003, Bio-Manguinhos/Fiocruz e GSK assinaram um acordo de transferência de tecnologia da vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral), até então a única vacina importada presente no calendário básico de vacinação brasileiro (Barbosa *et al.*, 2022). A transferência de tecnologia entre as instituições se estendeu até 2017, ano em que Bio-Manguinhos/Fiocruz obteve a certificação de BPF para a produção do ingrediente farmacêutico ativo (IFA) da vacina tríplice viral (Fiocruz, 2019).

As cooperações de desenvolvimento tecnológico também se estenderam à produção de biofármacos. Em 2004, por solicitação da OMS, Bio-Manguinhos/Fiocruz estabeleceu um acordo com Cuba para a incorporação da tecnologia de produção dos biofármacos alfaepoetinaeritropoetina humana recombinante e alfainterferona 2b humana recombinante – produtos de uma nova linha, que nos anos seguintes passariam a integrar o portfólio do instituto (Silva *et al.*, 2017). No mesmo ano (2004), além da inauguração do Centro de Produção de Antígenos Bacterianos (CPAB), área do CTV responsável pela produção nacional da vacina conjugada Hib, Bio-Manguinhos/Fiocruz firmou o acordo de transferência de tecnologia de teste rápido para diagnóstico de HIV 1 e 2 com a Chembio Diagnostic, dos Estados Unidos. Os novos testes rápidos para diagnóstico de HIV foram disponibilizados ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do MS em 2005, mesmo ano em que o instituto recebeu a certificação de BPF da Anvisa para todas as suas vacinas e diluentes (Fiocruz, 2019).

Em 2007, no ano do trigésimo primeiro aniversário de Bio-Manguinhos/Fiocruz, o instituto inaugurou o Centro de Produção de Antígenos Virais (CPAV) do CTV, com capacidade de produzir cem milhões de doses da vacina tríplice viral. Atendendo à solicitação da OMS, ainda em 2007, Bio-Manguinhos/Fiocruz assinou um novo acordo com o governo cubano, mas dessa vez para o fornecimento da vacina meningocócica AC como resposta a um risco de epidemia da doença na África (Silva *et al.*, 2017). Dois anos depois, em agosto de 2009, Bio-Manguinhos/Fiocruz e a GSK assinaram mais dois acordos: o primeiro para a introdução da vacina pneumocócica na rede pública; o segundo para acelerar a pesquisa de novos produtos, estimulando a troca de experiências científicas e tecnológicas para o desenvolvimento das vacinas da dengue, febre amarela e malária (Fiocruz, 2019).

Em 2011, foi assinado um acordo com o Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology, dos Estados Unidos, para o desenvolvimento conjunto da vacina de febre amarela inativada. Baseado em plataforma vegetal, o novo imunizante buscava uma resposta imune mais eficaz e com menos efeitos adversos (Silva *et al.*, 2017).

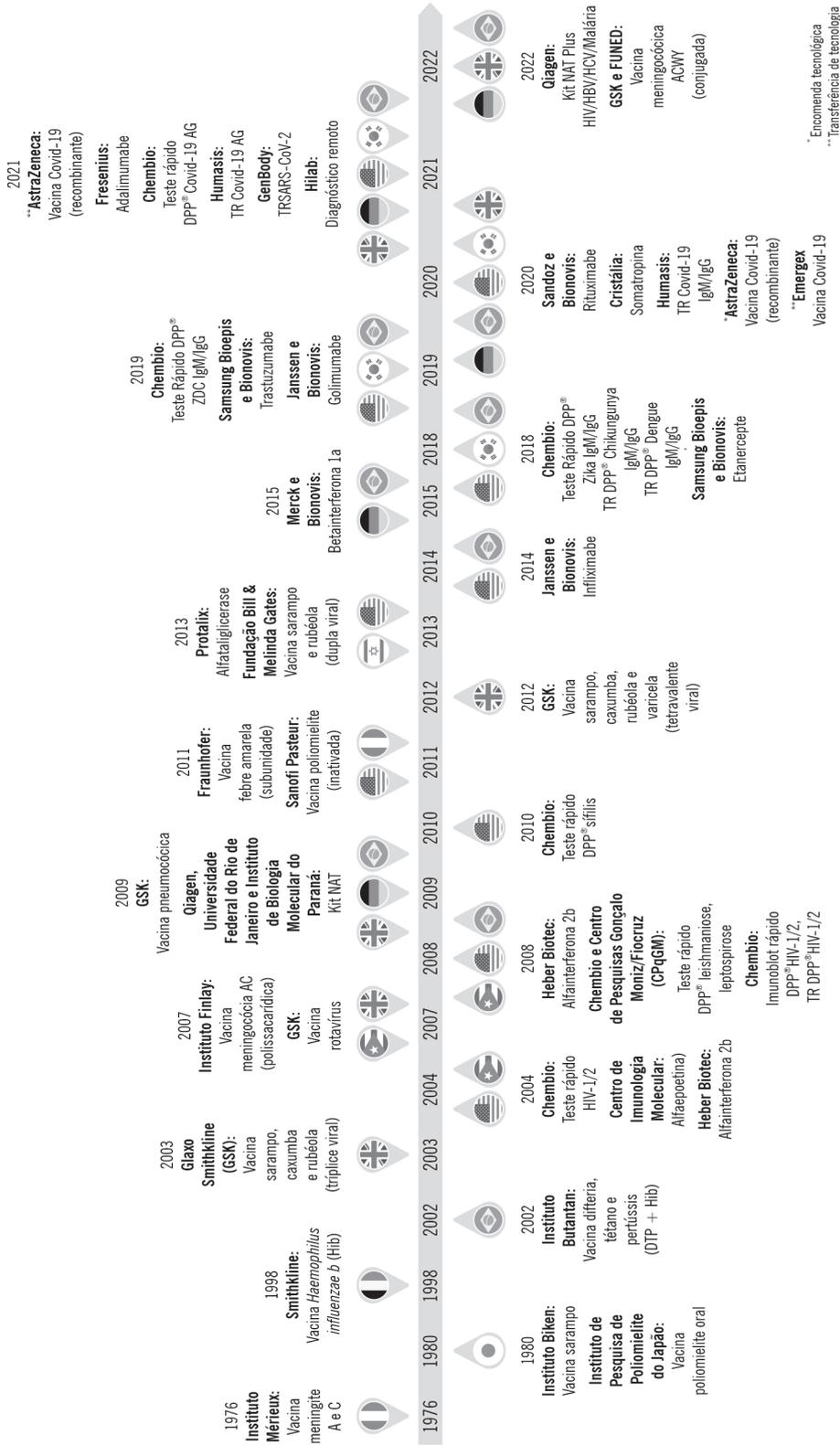
No mesmo ano, além de firmar contrato com a empresa Sanofi Pasteur, da França, que possibilitou a Bio-Manguinhos/Fiocruz fornecer e, posteriormente, produzir a vacina poliomielite inativada, foram introduzidos no portfólio do instituto cinco novos testes rápidos com a tecnologia Dual Path Platform (DPP), garantindo resultados mais rápidos e precisos no diagnóstico de sífilis, leishmaniose visceral canina, imunoblot HIV-1/2, leptospirose e screen HIV-1/2 (Fiocruz, 2019). No ano seguinte, em 2012, Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou a prestação de serviços para a Secretaria de Atenção à Saúde do MS (SAS/MS) referentes ao teste NAT HIV/HCV para detecção dos vírus da aids e da hepatite C. Dois anos depois (2014), o mesmo teste também passaria a incorporar o alvo HBV (vírus da hepatite B) (Silva *et al.*, 2017).

Para atender com mais agilidade e qualidade às demandas do MS, em 2013 Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou outros dois projetos de transferência de tecnologia. O primeiro, em cooperação com a empresa israelense Protalix, envolvia a produção do biofármaco alfataliglicerase, utilizado no combate à doença de Gaucher; o segundo, em parceria com Sanofi Pasteur, Instituto Butantan e Fundação Ezequiel Dias (Funed), contemplava o desenvolvimento e a produção da vacina heptavalente contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B, Hib, meningite C e poliomielite (Silva *et al.*, 2017). Em 2014, foi estabelecida também uma parceria com as empresas Janssen (Bélgica) e Bionovis (Brasil) para transferência de tecnologia do biofármaco infliximabe, um anticorpo monoclonal indicado no tratamento de doenças autoimunes, como artrite reumatoide e psoríase, cujo fornecimento teve início em 2015. No mesmo ano, Bio-Manguinhos/Fiocruz assinou o contrato de transferência de tecnologia do biofármaco betainterferona 1a, utilizado no tratamento de esclerose múltipla, com as empresas Merck (Alemanha) e Bionovis (Fiocruz, 2019).

Ainda em 2015, o Laboratório de Virologia Molecular do Instituto Carlos Chagas (ICC), da Fiocruz Paraná, confirmou a presença do zika vírus no país (Fontoura, 2015). No ano seguinte (2016), em conjunto com os institutos de biologia molecular do Paraná (IBMP), IOC, ICC e Aggeu Magalhães, da Fiocruz Pernambuco, Bio-Manguinhos/Fiocruz anunciou o registro do kit ZDC, teste que detecta os vírus zika, dengue e chicungunha (Fiocruz, 2016). No mesmo ano, Bio-Manguinhos/Fiocruz, Sanofi Pasteur e Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR), dos Estados Unidos, assinaram acordo de colaboração para o desenvolvimento de uma vacina contra o vírus zika, parceria que ainda se encontra em curso (Castro, 2016). Também em 2016, diante do surto de febre amarela em Angola e na República Democrática do Congo, Bio-Manguinhos/Fiocruz foi acionado pela OMS e exportou 5.074.600 unidades do imunobiológico. O instituto ainda enviou 160 mil doses da vacina meningocócica ACW para países da África. No final de 2016, após completar quarenta anos, Bio-Manguinhos/Fiocruz inaugurou o Centro Henrique Penna (CHP), que viria a entrar em operação em 2017 após a produção de dois lotes do Imunoblot Rápido DPP (Fiocruz, 2019).

Nos anos de 2017 e 2018, um surto de febre amarela atingiu o Brasil. Estimulado pela considerável quantidade de doses demandadas pelo MS, Bio-Manguinhos/Fiocruz apresentou um estudo de dose-resposta da vacina febre amarela 17DD. Iniciado em 2009, o estudo, com novecentos voluntários, demonstrou que a vacina contra a febre amarela, administrada até com 1/10 da dose padrão, fornecia a mesma imunidade da dose integral. Como consequência, em 2018, o MS adotou a dose fracionada (1/5 da dose) para ampliar a cobertura vacinal (Fiocruz, 2019). Em dezembro do mesmo ano, Bio-Manguinhos/Fiocruz assinou contrato com a sul-coreana Samsung Bioepis para absorver a tecnologia de produção do biofármaco etanercepte, que se junta ao infliximabe na carteira de medicamentos usados no tratamento da artrite reumatoide (Fiocruz, 2019). Esse modelo de colaboração tecnológica e a capacidade de mobilização do instituto para enfrentar emergências de saúde pública se repetiram em outros projetos ao longo da história de Bio-Manguinhos/Fiocruz, conforme ilustrado na Figura 2, o que não foi diferente no combate à pandemia de covid-19, que assolou o mundo no início de 2020 – história que será sintetizada na próxima seção e abordada em detalhes ao longo dos demais capítulos deste livro.

Figura 2 – Histórico de parcerias de Bio-Manguinhos/Fiocruz



Fonte: elaborado com base em informações do Departamento de Relações com o Mercado de Bio-Manguinhos/Fiocruz e no endereço eletrônico: <<https://www.bio.fiocruz.br/images/portfolio-web-bio-manguinhos-fiocruz.pdf>>. Acesso em: 15 set. 2023.

Ilustração: Diego Destro, Assessoria de Comunicação de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ E A ESTRATÉGIA DE ENFRENTAMENTO DA PANDEMIA DE COVID-19 NO BRASIL

Em março de 2020, ano de comemoração dos 120 anos da Fiocruz, a OMS reconhece a covid-19, doença infecciosa causada pelo coronavírus Sars-CoV-2, como uma pandemia (Wrapp *et al.*, 2020). Responsável por mais de 5,8 milhões de mortes no mundo (dados de fevereiro de 2022), a covid-19 foi particularmente desafiadora para o Brasil, porque que em maio de 2020 o Brasil viria a se tornar um dos epicentros da pandemia ao registrar 105.222 casos e 7.288 mortes no país (The Lancet, 2020). Foi nesse contexto que Bio-Manguinhos/Fiocruz, em colaboração com o MS e outras instituições públicas e privadas, demonstrou mais uma vez sua capacidade de mobilização. Diante de um cenário de emergência de saúde pública global, dotado de incertezas e que demandava ações rápidas para frear os avanços da doença, Bio-Manguinhos/Fiocruz reorganizou de maneira célere seus recursos e estrutura para atender prioritariamente às demandas decorrentes do enfrentamento da covid-19 no país. Liderando iniciativas nas frentes de diagnóstico, prevenção e tratamento, Bio-Manguinhos/Fiocruz desempenhou um papel fundamental na estratégia brasileira de combate à pandemia de covid-19.

Na frente de diagnóstico, no começo de março de 2020, o instituto iniciou a produção de protótipos de kits de diagnóstico laboratorial, do tipo RT-PCR,¹ para o novo coronavírus (Sars-CoV-2) (Fiocruz, 2020a). No final do mês, os primeiros trinta mil kits foram entregues à rede de laboratórios centrais (Lacens) do país (Schueler, 2020a). Como parte da estratégia de descentralização de diagnósticos do MS, em abril de 2020, paralelamente à produção dos kits, Bio-Manguinhos/Fiocruz implantou no CHP duas unidades de apoio ao diagnóstico (UADs) da covid-19 (Castro, 2020). Além da implantação das UADs, o instituto participou ativamente, juntamente com a Fiocruz, na capacitação dos Lacens para o diagnóstico laboratorial do novo vírus (Menezes, 2020). Em setembro de 2020, Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou o desenvolvimento de um dispositivo portátil para o diagnóstico da covid-19. Por meio da técnica RT-LAMP,² o dispositivo possibilita testagem com segurança semelhante à técnica RT-PCR, mas com menor custo e tempo (Mapa, 2020). Em julho de 2021, após resultados promissores nos testes de validação, o instituto deu início ao escalonamento da produção e à solicitação de registro na Anvisa, que ainda avalia a concessão (Menezes, 2021). Além do fornecimento de 11,7 milhões de testes RT-PCR e do desenvolvimento em curso dos testes RT-LAMP, em agosto de 2021 Bio-Manguinhos/Fiocruz fechou um acordo com o MS para o fornecimento de sessenta milhões de testes de antígenos, os quais foram entregues ao Sistema Único de Saúde (SUS) até o final de 2021. Embora os testes de antígeno apresentem sensibilidade inferior ao RT-PCR, mas ainda considerada alta (>95%), sua vantagem reside no fato de não demandar infraestrutura sofisticada, podendo o processamento ser feito no próprio local da coleta, com obtenção dos resultados em até 15 minutos (Lang & Valverde, 2021). Por fim, em janeiro de 2022, Bio-Manguinhos/Fiocruz completou o desenvolvimento de dois novos testes para o diagnóstico da covid-19. O primeiro deles é o Kit Molecular Inf A/ Inf B/SC2, um teste do tipo RT-PCR que diferencia os vírus da influenza A, B e do Sars-CoV-2, possibilitando o diagnóstico destas doenças em um único teste. O outro teste, o kit molecular Quadriplex SC2/VOC, permite a detecção e a triagem das variantes alfa, beta, gama, delta e ômicron do vírus Sars-CoV-2, também com a tecnologia RT-PCR. Ambos têm solicitação de registro encaminhada à Anvisa (Lang, 2022a). Mais informações sobre as iniciativas relacionadas à frente de diagnóstico estão nos capítulos 6, 7 e 8.

Em relação à frente de prevenção, dentre as medidas não farmacológicas, Bio-Manguinhos/Fiocruz, em parceria com costureiras da comunidade de Varginha, em Manguinhos, iniciou a produção de máscaras de tecido em abril de 2020. Com capacidade de produção diária de até quatro mil máscaras, parte da produção

¹ Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), do inglês *Reverse transcription polymerase chain reaction*.

² Amplificação isotérmica mediada por *loop* (RT-LAMP), do inglês *loop-mediated isothermal amplification*.

foi destinada aos colaboradores da Fiocruz e parte ao MS (Fiocruz, 2020b). Além disso, em julho do mesmo ano, o instituto finalizou os testes do tecido antiviral desenvolvido em parceria com o Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial (Senai) e a Diklatex. Com capacidade de inativar mais de 99% das partículas virais respiratórias do Sars-CoV-2, o tecido foi utilizado na produção de máscaras, aventais e uniformes hospitalares (Boaventura, 2020).

No que diz respeito às medidas farmacológicas, em setembro de 2020 Bio-Manguinhos/Fiocruz firmou contrato com a AstraZeneca, do Reino Unido, para transferir ao Brasil a tecnologia de produção da vacina contra a covid-19 (AZD122), desenvolvida pela Universidade de Oxford (Lima, Medeiros & Mueller, 2020). O projeto de transferência de tecnologia foi dividido em duas fases. A primeira envolvia a transferência de tecnologia de formulação, envase e controle de qualidade da vacina AZD122, considerando o IFA produzido na China e depois importado pelo Brasil. A segunda fase, por sua vez, contemplava a transferência de tecnologia de produção do IFA. Em janeiro de 2021, a Anvisa concedeu a autorização de uso emergencial da vacina AZD122 no Brasil (Anvisa, 2020). Depois, em março de 2021, a agência concederia o registro definitivo da vacina com o IFA importado (Lang, 2021a) e, em janeiro de 2022, o registro da vacina com o IFA nacional (Lang, 2022b).

Além da vacina AZD122, Bio-Manguinhos/Fiocruz está desenvolvendo outras duas vacinas contra a covid-19 (Valverde, 2021). A primeira, que se encontra em desenvolvimento pré-clínico, consiste em uma vacina sintética (RNA), baseada em peptídeos antigênicos de células B e T, que são pequenas partes de proteínas do vírus capazes de induzir a produção de anticorpos específicos contra o Sars-CoV-2. A segunda, também em fase pré-clínica, consiste em uma vacina de subunidades proteicas, que utiliza fragmentos de antígenos capazes de estimular resposta imune ao testar diferentes formatos da proteína S, responsável pela ligação do Sars-CoV-2 às células (Fiocruz, 2020c). Os bons resultados obtidos pela vacina de RNA na fase pré-clínica despertaram o interesse da OMS, que selecionou, em setembro de 2021, Bio-Manguinhos/Fiocruz como centro para desenvolvimento e produção de vacinas com tecnologia de RNA mensageiro na América Latina (Lang, 2021b). Estima-se que a vacina de RNA entre na fase de desenvolvimento clínico até o final de 2023. Estas e outras iniciativas de prevenção são abordadas em detalhes nos capítulos 5 e 9.

No que tange à frente de tratamento, em apoio ao programa *Solidarity* da OMS, em março de 2020, Bio-Manguinhos/Fiocruz participou da pesquisa de avaliação de eficácia de hidroxiquina, remdesivir, lopinavir e interferon no tratamento da covid-19 (Fiocruz, 2020d). Os resultados divulgados no *New England Journal of Medicine* apontaram que os medicamentos tiveram pouco ou nenhum efeito em pacientes hospitalizados com o novo coronavírus (WHO, 2021). Bio-Manguinhos/Fiocruz também colaborou com a Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio) no estudo *in vitro Inhibition of Sars-CoV-2 Infection by Bovine Lactoferrin*, publicado na plataforma internacional BiorXiv. Os resultados *in vitro* demonstraram que a lactoferrina, proteína presente no leite, foi capaz de inibir em 84% a infecção do Sars-CoV-2. Os estudos atualmente caminham para a fase clínica (Schueler, 2020b). Outras iniciativas de avaliação de anticorpos monoclonais e ACE2 também se encontram em curso no instituto.

Por fim, além das ações conjuntas de Bio-Manguinhos/Fiocruz, em 2021 a Fundação Oswaldo Cruz se destacou no monitoramento da pandemia, com estudos que acompanharam as taxas de hospitalização, desenvolveram novas metodologias de tratamento das amostras para identificação de variantes do vírus, identificaram fatores relacionados à gravidade da doença e efetividade das vacinas em diferentes públicos, avaliaram a qualidade das máscaras utilizadas no país e monitoraram os impactos sociais e econômicos do coronavírus (ver capítulos 4 e 6) (Fiocruz, 2020c). A fundação ainda integrou iniciativas de avaliação das condições de saúde e trabalho dos profissionais na linha de frente, dedicando-se também a estudar a disseminação de *fake news* e o negacionismo em relação à pandemia e à vacinação e seus impactos no combate à pandemia (Fiocruz, 2020c).

Em síntese, essas são algumas das principais iniciativas da Fiocruz relacionadas ao combate da pandemia de covid-19 no Brasil. Iniciativas que contaram com participação direta ou indireta de todas as suas 16 unidades técnico-científicas, mas com protagonismo de Bio-Manguinhos/Fiocruz, conforme será detalhado nos demais capítulos deste livro.

<p>Saiba mais</p> <p>Web page: MonitoraCovid-19.</p>  <p>https://bigdata-covid19.icict.fiocruz.br/</p>	<p>Web page: Observatório Covid-19.</p>  <p>https://portal.fiocruz.br/observatorio-covid-19</p>
---	---

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, abordaram-se o desenvolvimento tecnológico de Bio-Manguinhos/Fiocruz e a contribuição do instituto no enfrentamento das principais emergências de saúde pública no Brasil, em especial a pandemia de covid-19. Embora apresentada de maneira sintética, a narrativa deste capítulo (mas principalmente a dos capítulos seguintes) evidencia o papel estratégico de Bio-Manguinhos/Fiocruz em âmbito nacional e internacional. Mais do que isso, o texto destaca a capacidade dinâmica do instituto de reorganizar seus recursos e estrutura para atender às demandas de saúde pública nacional, um diferencial competitivo raro de se encontrar, mesmo na iniciativa privada.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução de diretoria colegiada - RDC n. 444, de 10 dez. 2020. Estabelece a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (Sars-CoV-2). Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6134216/RDC_444_2020_.pdf/f23f3e74-e0da-4672-ac53-d24ffeb24a85>. Acesso em: 20 fev. 2022.

BARBOSA, A. P. R. *et al.* Transferência de tecnologia. In: MEDEIROS, M. Z. *et al.* (Orgs.). *A Primeira Vacina 100% Brasileira Contra a Covid-19: a experiência de Bio-Manguinhos/Fiocruz*. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2022.

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. Campus Eusébio (CE), 25 maio 2021. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/home/crescimento-institucional/campus-eusebio-ce>. Acesso em: 8 fev. 2022.

- BOAVENTURA, H. Senai, BioManguinhos e Diklatex desenvolvem tecido que neutraliza o coronavírus, 14 jul. 2020. Disponível em: <<https://noticias.portaldaindustria.com.br/noticias/inovacao-e-tecnologia/senai-fiocruz-e-diklatex-desenvolvem-tecido-que-neutraliza-o-coronavirus/>>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- CASTRO, R. Fiocruz assina acordo de colaboração para vacina contra zika. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 16 nov. 2016. Disponível em: <<https://rededengue.fiocruz.br/noticias/549-fiocruz-assina-acordo-de-colaboracao-para-vacina-contra-zika>>. Acesso em: 11 fev. 2022.
- CASTRO, R. Fiocruz implanta unidades de apoio ao diagnóstico da Covid-19. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 24 abr. 2020. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-implanta-unidades-de-apoio-ao-diagnostico-da-covid-19>>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- FONTOURA, R. Fiocruz Paraná confirma presença do zika vírus no país. *Agência Fiocruz de Notícias*, Rio de Janeiro, 14 maio 2015. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/fiocruz-parana-confirma-presenca-do-zika-virus-no-pais>>. Acesso em: 11 fev. 2022.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Fiocruz anuncia inovação no diagnóstico simultâneo de zika, dengue e chikungunya. *Agência Fiocruz de Notícias*, Rio de Janeiro, 16 jan. 2016. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/fiocruz-anuncia-inovacao-no-diagnostico-simultaneo-de-zika-dengue-e-chikungunya>>. Acesso em: 11 fev. 2022.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). História, 2019. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/home/historia>. Acesso em: 9 fev. 2022.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Fiocruz produzirá kits para diagnóstico do novo coronavírus. *Agências Fiocruz de Notícias*, Rio de Janeiro, 3 mar. 2020a. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-produzira-kits-para-diagnostico-do-novo-coronavirus>>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Boletim Semanal – Edição 4. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020b. (Comunicação interna)
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Boletim Semanal – Edição 17. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020c. (Comunicação interna)
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Boletim Semanal – Edição 1. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020d. (Comunicação interna)
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Instituto Tecnológico de Imunobiológicos. Quem somos. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/home/quem-somos>. Acesso em: 27 jan. 2022a.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Instituto Tecnológico de Imunobiológicos. *Campus* Manguinhos (RJ). Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/home/crescimento-institucional/campus-manguinhos-rj>. Acesso em: 8 fev. 2022b.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Programas sociais. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/programas-sociais>>. Acesso em: 28 fev. 2022c.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Programa de Integridade Pública Fiocruz. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/programa-de-integridade-publica-fiocruz>>. Acesso em: 1 mar. 2022d.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Relações internacionais. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/relacoes-internacionais-0>>. Acesso em: 28 fev. 2022e.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Unidades e escritórios. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/unidades-e-escritorios>>. Acesso em: 1 mar. 2022f.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Perfil institucional. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/perfil-institucional>>. Acesso em: 28 fev. 2022g.
- HOMMA, A. *et al.* Desenvolvimento e produção de vacinas no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fiocruz. In: BUSS, P.; TEMPORÃO, J. & CARVALHEIRO, J. (Eds.). *Vacinas, Soros e Imunizações no Brasil*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005.
- LANG, P. Fiocruz recebe primeiro registro da Anvisa para vacina covid-19 produzida no Brasil. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 12 mar. 2021a. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-recebe-primeiro-registro-da-anvisa-para-vacina-covid-19-produzida-no-brasil>>. Acesso em: 9 ago. 2021.
- LANG, P. Fiocruz é selecionada como *hub* da OMS para vacina de mRNA. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 21 set. 2021b. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-e-selecionada-como-hub-da-oms-para-vacina-de-mrna>>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- LANG, P. Fiocruz submete novo teste de Covid-19 à Anvisa. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 19 jan. 2022a. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-submete-novo-teste-de-covid-19-anvisa>>. Acesso em: 13 fev. 2022.

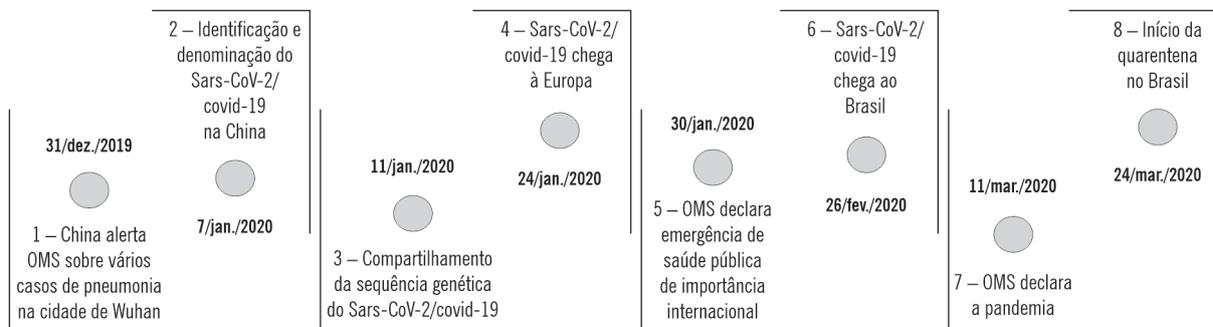
- LANG, P. Fiocruz recebe registro da vacina covid-19 100% nacional. *Agência Fiocruz de Notícias*, Rio de Janeiro, 2022b. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/fiocruz-recebe-registro-da-vacina-covid-19-100-nacional>>. Acesso em: 27 jan. 2022.
- LANG, P. & VALVERDE, R. Fiocruz vai produzir 60 milhões de testes de antígeno para o SUS. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 4 ago. 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-vai-produzir-60-milhoes-de-testes-de-antigeno-para-o-sus>>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- LIMA, N. T.; MEDEIROS, M. Z. & MUELLER, G. Termo de contrato de encomenda tecnológica n. 01/2020 [Technological Order Agreement Term No. 01/2020] Fiocruz, Bio-Manguinhos e AstraZeneca, 2020. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/contrato_vacina_astrazaneca_fiocruz.pdf>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- MAPA, S. Dispositivo portátil desenvolvido na Fiocruz pode popularizar teste molecular para covid-19. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 4 set. 2020. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/dispositivo-portatil-desenvolvido-na-fiocruz-pode-popularizar-teste-molecular-para-covid-19>>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- MENEZES, M. Fiocruz finaliza capacitação dos 27 laboratórios centrais para diagnóstico de covid-19. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 24 mar. 2020. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-finaliza-capitacao-dos-27-laboratorios-centrais-para-diagnostico-de-covid-19>>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- MENEZES, M. Fiocruz desenvolve novo kit de diagnóstico rápido para covid-19. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 8 jul. 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-desenvolve-novo-kit-de-diagnostico-rapido-para-covid-19>>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- PLOTKIN, S. A. *et al. Plotkin's Vaccines*. 7. ed. [s.l.] Elsevier, 2018.
- PONTE, C. F. Bio-Manguinhos 30 anos: a trajetória de uma instituição pública de ciência e tecnologia. *Cadernos de História da Ciência*, 3(1): 35-138, 2007.
- SCHUELER, P. Fiocruz já distribuiu 30 mil kits para diagnóstico do novo coronavírus. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 25 mar. 2020a. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-ja-distribuiu-30-mil-kits-para-diagnostico-do-novo-coronavirus>>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- SCHUELER. Covid-19 - Estudos *in vitro* com lactoferrina próximos de conclusão, 2020b. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1851-covid-19-estudos-in-vitro-com-lactoferrina-proximos-de-conclusao>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- SILVA, E. *et al. Inovação na Gestão Pública: a construção da empresa Bio-Manguinhos*. Porto Alegre: Bookman, 2017.
- THE LANCET, T. Editorial Covid-19 in Brazil : “So what ?” *The Lancet*, 395(10.235): 1.461, 2020.
- VALVERDE, R. Fiocruz desenvolve novas vacinas para enfrentar covid-19. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 31 mar. 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-desenvolve-novas-vacinas-para-enfrentar-covid-19>>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – interim WHO Solidarity trial results. *New England Journal of Medicine*, 384(6): 497-511, 2021.
- WRAPP, D. *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6.483): 1.260-1.263, 2020.

Neste capítulo, apresentam-se uma cronologia e um panorama da pandemia ocasionada pela covid-19 considerando a sua chegada ao Brasil, em particular. Sobre o contexto brasileiro, discutem-se alguns efeitos proporcionados pela pandemia. Além disso, caracterizam-se a elaboração e o funcionamento do Comitê de Crise para Supervisão e Monitoramento dos Impactos da Covid-19. Por fim, são relatadas as iniciativas em busca de um tratamento para a doença.

CRONOLOGIA E PANORAMA GERAL DA PANDEMIA COVID-19 NO BRASIL

O primeiro caso de infecção da covid-19 relatado no Brasil foi em 26 de fevereiro de 2020 (Agência Brasil, 2021). Após o registro do primeiro caso, ou seja, em 16 de março de 2020, as autoridades brasileiras declararam a quarentena no país (Agência Brasil, 2021), conforme mostrado na Figura 1.

Figura 1 – A chegada da pandemia no Brasil



Fonte: elaborado com base em WHO, 2020a.

Nos primeiros meses de pandemia, assim como a maioria dos países, o Brasil enfrentou sérias dificuldades para ter acesso a insumos básicos de saúde, destacando-se os equipamentos de proteção individual, testes para diagnóstico e equipamentos de respiração assistida, estes últimos indispensáveis para a necessária ampliação de unidades de tratamento intensivo (UTIs) (Homma *et al.*, 2022). No entanto, a escassez desses insumos era algo esperado, pois houve acentuada demanda em todo o mundo. Os efeitos da escassez de insumos foram agravados pela insuficiente ou ausente produção nacional e a excessiva centralização da produção em poucos países (Gadelha & Temporão, 2018), assim como os obstáculos criados pela própria pandemia para o fluxo normal de produtos no mercado internacional (Silva *et al.*, 2020; Silva & Pena, 2021).

Constatou-se também uma fragilização no quantitativo dos recursos humanos disponíveis para atendimento das demandas populacionais. Esse fenômeno gerou preocupação, pois a doença se mostrou grave o suficiente para sobrecarregar desde os cuidados de saúde até a infraestrutura (Silva *et al.*, 2020). Tanto a escassez de insumos quanto a de recursos humanos foram sendo progressivamente equacionadas, apontando direções para políticas públicas que pudessem resolver ou mitigar tais obstáculos no caso de ocorrerem eventuais emergências sanitárias (Gadelha & Temporão, 2018; Homma *et al.*, 2022; Mendes, 2013).

Assim como no mundo, os volumes de casos confirmados e mortes no Brasil é expressivo (figuras 2 e 3). Durante uma primeira onda, o volume de casos e mortes aumentou constantemente até atingir seu pico em agosto de 2020. Posteriormente, começou a diminuir de setembro a início de novembro de 2020. No entanto, a segunda onda foi mais preocupante (Figura 2). Em março de 2021, por exemplo, a maioria dos estados brasileiros atingiu 90% de taxa de ocupação de UTI, o que representou o mais grave colapso sanitário e hospitalar da história do país (Ranzani *et al.*, 2021). Embora no início de 2022 o volume de casos tenha aumentado, a gravidade e os impactos foram menores devido à proteção das vacinas (Biernath, 2022). Os dados apresentados podem ser ainda mais elevados, visto que o Brasil possui uma subnotificação de casos estimada em 9,2% (Prado *et al.*, 2020).

Figura 2 – Evolução dos dados relacionados à covid-19 no Brasil

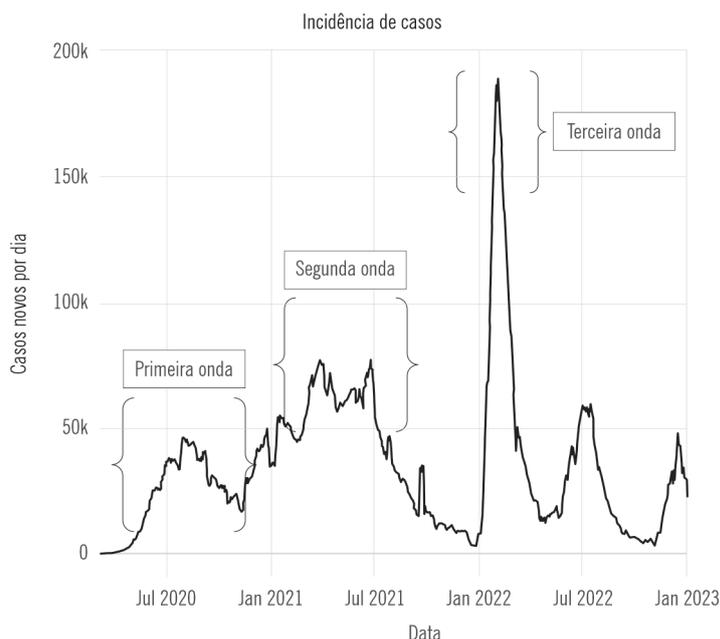
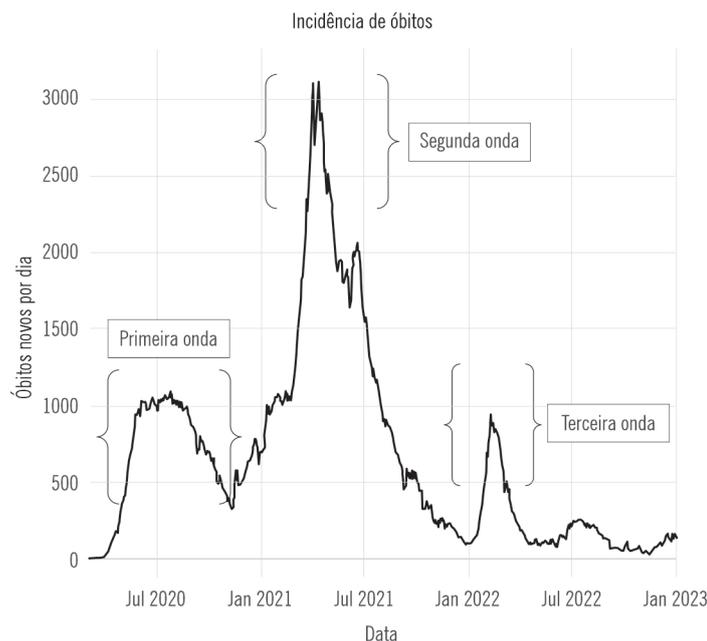


Figura 2 – Evolução dos dados relacionados à covid-19 no Brasil (continuação)

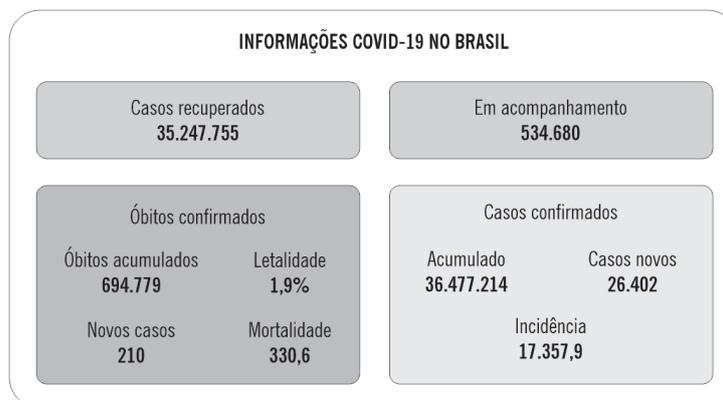


Dados atualizados em 4 jan. 2023.
Disponível em: <<https://bigdata-covid19.iciet.fiocruz.br/>>. Acesso em: jan. 2023.

Fonte: adaptado de Fiocruz, 2020a.

Segundo os dados do Painel Coronavírus divulgados pelo governo federal (até o dia 6 de janeiro de 2023 – Figura 3), houve no Brasil 36.477.214 casos confirmados de pessoas infectadas pela covid-19, incluindo 694.779 óbitos relatados. Esse volume representa uma letalidade de 1,9% (Figura 3).

Figura 3 – Dados relacionados à covid-19



Nota: dados atualizados em 6 jan. 2023.
Fonte: redesenhado pelos autores com base em Brasil, 2023.

As regiões com maior volume de casos confirmados foram Sudeste, com 39,65%; Sul, com 21,25%; e Nordeste, com 19,81% (Quadro 1).

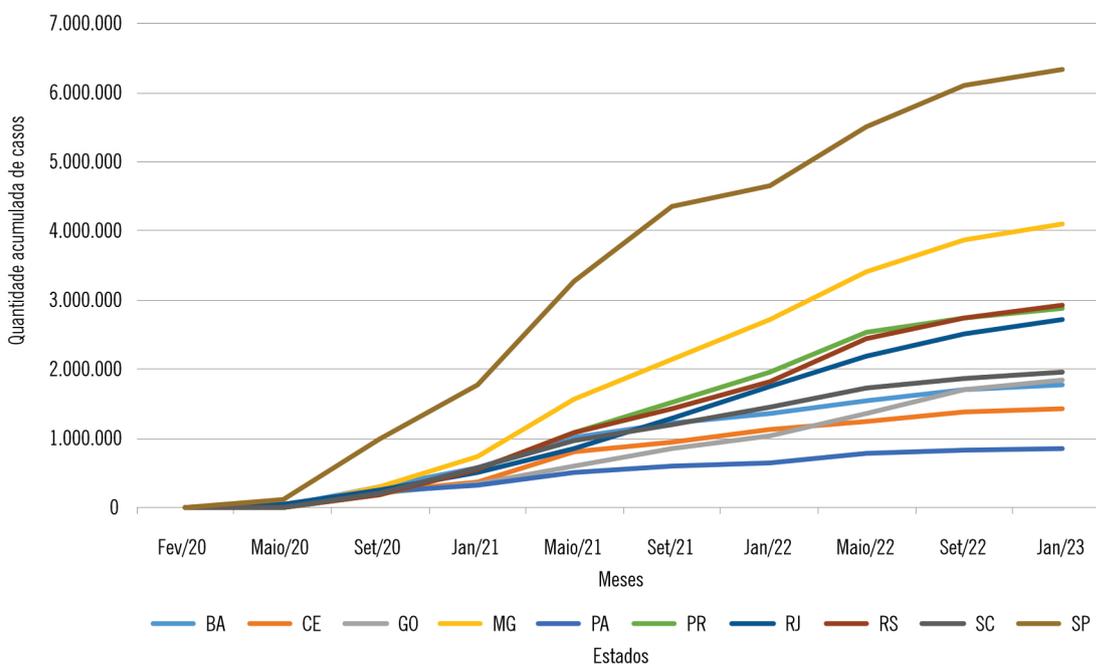
Quadro 1 – Volume de casos confirmados por região até o dia 6 de janeiro de 2023

Região	Casos	Óbitos	Incidência/100 mil habitantes	Mortalidade/100 mil habitantes
Centro-Oeste	4.188.818	65.619	25.702,9	402,6
Sudeste	14.464.138	333.795	16.367,4	377,7
Norte	2.846.083	51.407	15.441,8	278,9
Sul	7.750.803	110.004	25.856,7	367,0
Nordeste	7.227.372	133.954	12.663,7	234,7

Fonte: elaborado com base em Brasil, 2023.

Os estados de São Paulo, Minas Gerais, Paraná e Rio Grande do Sul mostram o maior volume de casos (Figura 4). Em termos cronológicos, a pandemia iniciou-se nas regiões brasileiras com maior intercâmbio internacional de pessoas. A disseminação pelo país ocorreu das grandes para as médias e pequenas cidades, de maneira que no início do segundo semestre de 2020 a transmissão ocorria sincronicamente em todo o Brasil (Ranzani *et al.*, 2021).

Figura 4 – Volume de casos confirmados por estado



Nota: dados atualizados em 6 jan. 2023.

Fonte: elaborado pelos autores com base nos dados de Brasil, 2023.

Saiba mais

Link: O governo federal mantém um painel com diversos dados (por exemplo, casos confirmados, mortes etc.) sobre a covid-19 no Brasil. Esses dados podem ser acessados em:

<https://covid.saude.gov.br/>



Apesar dos dados expostos, os efeitos da pandemia não foram observados homoganeamente no Brasil. A região Norte, por exemplo, apesar de menor volume de casos (Figura 4), foi impactada severamente pela pandemia (Baqui *et al.*, 2020). Um dos motivos desse impacto é que a estrutura do Sistema Único de Saúde (SUS) na região Norte é mais frágil, o que dificultou o atendimento da população (Homma *et al.*, 2022). Além disso, os efeitos da pandemia não foram homogêneos nas diferentes classes sociais da população, pois os grupos socialmente vulneráveis mostraram-se mais afetados, ainda que a ação do SUS tenha mitigado, ao menos em parte, essas diferenças (Ribeiro, Lima & Waldman, 2020; Rocha *et al.*, 2021).

Devido à rápida disseminação do Sars-CoV-2 no Brasil, uma rede de laboratórios de saúde pública foi mobilizada para investigar e rastrear o surgimento de mutações e novas variantes. Algumas variantes de preocupação (*Variants of Concern* – VOC) surgiram desde o início da pandemia e se espalharam rapidamente pelo mundo (Caride *et al.*, 2022; Silva & Pena, 2021). No Brasil, além da variante alfa, que predominou no primeiro ano da pandemia, foram identificadas outras variantes. Por exemplo, a variante gama, detectada em novembro de 2020 (em seis meses, passou de uma participação de 12% para mais de 95% nos casos registrados); a delta, detectada em dezembro de 2020 (em seis meses, passou de uma participação de 0,8% para mais de 99%); e mais recentemente a variante ômicron, detectada em novembro de 2021 (com participação entre os casos variando de 42,7%, em dezembro de 2021, a 96,4%, em janeiro de 2022) (Caride *et al.*, 2022; Fiocruz, 2022).

As variantes são consideradas um problema adicional no curso da pandemia. No entanto, os seus efeitos são potencializados ou mitigados dado o contexto social, econômico e político de cada país ou região para o enfrentamento da pandemia. Assim, percebe-se que os governos de alguns países foram bem-sucedidos nas suas capacidades de enfrentamento, enquanto outros não (Caride *et al.*, 2022; Fiocruz, 2022).

Apesar dos problemas relatados, o Brasil obteve sucesso no enfrentamento dos desafios proporcionados pela pandemia da covid-19. Dentre os fatores que contribuíram para esse sucesso, destaca-se a efetiva articulação entre as diferentes esferas de poder na fase preparatória do enfrentamento (Rocha *et al.*, 2021). Além disso, a existência de um Sistema Único de Saúde (SUS) proporcionou equidade no enfrentamento da pandemia em todas as regiões do país. Poucas vezes se observou um conjunto de esforço de tal magnitude de instituições públicas, privadas e da sociedade em geral para enfrentar os desafios impostos pela pandemia da covid-19. Dentre esse conjunto de esforços destaca-se a montagem de um comitê de crise para o monitoramento dos impactos ocasionados pela pandemia no Brasil. A partir desse monitoramento, múltiplas ações em relação a diagnóstico, prevenção e tratamento puderam ser articuladas.

O COMITÊ DE CRISE PARA SUPERVISÃO E MONITORAMENTO DOS IMPACTOS DA COVID-19 NO BRASIL

Em março de 2020, ou seja, no início da pandemia, o governo federal criou o Comitê de Crise para Supervisão e Monitoramento dos Impactos da Covid-19 no Brasil. O Comitê de Crise foi criado por meio do decreto n. 10.277, de março de 2020 (Brasil, 2020a), e considerado um órgão de articulação da ação governamental e de assessoramento ao governo federal sobre os aspectos decorrentes da pandemia, sendo coordenado pelo ministro-chefe da Casa Civil e composto por (Brasil, 2020a):

- Ministro da Justiça e Segurança Pública;
- Ministro da Defesa;
- Ministro das Relações Exteriores;
- Ministro da Economia;
- Ministro da Infraestrutura;
- Ministro da Educação;
- Ministro da Cidadania;
- Ministro da Saúde;
- Ministro da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações;
- Ministro da Controladoria-Geral da União;
- Ministro da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos;
- Ministro-chefe da Secretaria-Geral da Presidência da República;
- Ministro-chefe da Secretaria de Governo da Presidência da República;
- Ministro-chefe do Gabinete de Segurança Institucional da Presidência da República;
- Diretor-presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa);
- Coordenador do Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde;
- Advogado-geral da União;
- Presidente do Banco Central do Brasil;
- Presidente do Banco do Brasil S. A.;
- Presidente da Caixa Econômica Federal;
- Presidente do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES).

Os integrantes do comitê poderiam convocar para participar das reuniões outros integrantes do governo, como outros ministros, membros do Poder Legislativo, do Poder Judiciário, do Ministério Público e especialistas. Em seguida, por meio do decreto n. 10.289, de março de 2020, foi estabelecido o Centro de Coordenação de Operações (CCOP), que ficou subordinado ao Comitê de Crise (Brasil, 2020b). O CCOP reuniu servidores de diversos ministérios e agências federais para operacionalizar, dar celeridade e fluidez nas decisões e destravar gargalos ante as decisões estratégicas (Brasil, 2020c).

Com a finalidade de orientar as ações de enfrentamento da covid-19, foram estabelecidos oito eixos prioritários de atuação (Quadro 2) e delineados objetivos para nortear a priorização das ações em cada eixo.

Quadro 2 – Eixos prioritários de atuação

Eixo	Objetivo principal
Saúde	Reduzir a morbimortalidade ocasionada pela covid-19 no Brasil.
Economia, Emprego e Renda	Combate à pandemia, com apoio à população mais vulnerável e preservação do emprego e renda.
Assistência Social	Reduzir os efeitos da pandemia por meio da implementação de planos de contingência voltados às pessoas em situação de vulnerabilidade, bem como ampliar a rede de proteção social devido à situação emergencial provocada pela pandemia.
Infraestrutura e Logística	Garantir a segurança energética e o desenvolvimento energético dos segmentos de energia elétrica, petróleo e gás natural, bem como geologia, mineração e transformação mineral.
Defesa e Segurança Pública	Apoiar as ações de segurança pública e de guarda de fronteira e o monitoramento de públicos específicos.
Comunicação	Planejar e executar, de forma coordenada e sinérgica, as ações de comunicação do governo federal relacionadas à pandemia.
Relações Exteriores	Prestar assistência consular aos brasileiros não residentes retidos no exterior e demais brasileiros em situação de desvalimento, no contexto da pandemia; coordenar, mediante demanda, a cooperação técnica e humanitária e prestar apoio a operações comerciais, em caráter emergencial e excepcional, para o enfrentamento da covid-19.
Governança	Coordenar e articular as ações do governo federal, promovendo a sinergia dos esforços para o combate aos efeitos da pandemia.

Fonte: elaborado pelos autores com base em Brasil, 2020c.

Com base na definição dos eixos e seus objetivos, foi realizada a gestão de riscos da ação governamental. O processo utilizado consistiu na identificação e priorização de riscos estratégicos pertencentes aos eixos, integrando-os numa matriz para acompanhamento e monitoramento no âmbito do Comitê de Crise (Tabela 1).

Tabela I – Exemplo de identificação dos riscos

EIXOS	RISCOS								
	Eventos de riscos	Causas	Consequências	Risco baixo 0-4	Risco médio 5-9	Risco alto 10-19	Risco muito alto 20-25	Ações preventivas	Ações corretivas
Saúde	6	19	12	–	–	2	4	18	16
Economia, Emprego e Renda	8	17	8	1	2	4	1	7	11
Assistência Social	22	28	33	1	8	11	2	41	26
Infraestrutura e Logística	33	39	64	1	8	19	5	44	35
Defesa e Segurança Pública	8	24	16	3	2	3	–	32	13
Comunicação	5	21	15	–	3	2	–	13	22
Relações Exteriores	7	10	7	–	4	3	–	11	8
Governança	10	13	15	3	3	4	–	17	11

Fonte: Brasil, 2020c.

Após a consolidação dos riscos de cada eixo, calcularam-se os respectivos níveis de risco. Isso foi realizado com base na análise de impacto e probabilidade dos eventos identificados. Dessa forma, restaram para acompanhamento no âmbito do Comitê de Crise: oito riscos categorizados como de nível baixo; trinta riscos de nível médio; cinquenta riscos de nível alto; e 12 riscos de nível muito alto. Para esses riscos, foram delineadas 183 ações preventivas e 142 ações corretivas específicas (Brasil, 2020c). Periodicamente, eram desenvolvidos relatórios de monitoramento para cada categoria de risco, sendo: 1) relatórios bimestrais para os riscos baixos; 2) relatórios mensais para os riscos médios; 3) relatórios quinzenais para os riscos altos e muito altos. Após análises dos relatórios, diversas ações coordenadas foram executadas.

Além da coordenação do Comitê de Crise do CCOP, as ações de enfrentamento da covid-19 ocorreram por meio de outras iniciativas. Pode-se exemplificar: o Comitê de Operações de Emergência (COE-Covid-19); a articulação federativa para combate à pandemia; o estabelecimento de eixos prioritários de atuação; e a criação de grupos de trabalho específicos para apoio ao Comitê de Crise (Brasil, 2020c).

A supervisão do plano de governança das ações do governo federal para o combate à covid-19 ocorreu em três dimensões (Brasil, 2020c): 1) deliberações provenientes do Comitê de Crise; 2) ações empreendidas no contexto do CCOP; 3) alcance dos objetivos estabelecidos na esfera dos oito eixos prioritários. As deliberações do Comitê de Crise eram provenientes das reuniões periódicas realizadas (Brasil, 2020d). As ações empreendidas

pelo CCOP consideravam a organização e a gestão das informações em relação à pandemia oriundas de distintas fontes (como relatórios diários da evolução da pandemia, por exemplo). A última dimensão do processo de supervisão englobou a verificação do alcance dos objetivos estabelecidos no contexto dos oito eixos prioritários. Para tanto, foram acompanhadas as metas definidas para cada um dos objetivos de cada eixo, bem como houve o monitoramento dos riscos associados. Também se acompanharam as medidas preventivas e mitigadoras planejadas para minimização dos riscos (Brasil, 2020c).

Por fim, um processo de comunicação buscou assegurar a publicação, em sites e redes sociais, das informações relacionadas às ações do governo federal no enfrentamento da pandemia, disponibilizando-as à sociedade, às autoridades públicas nacionais e internacionais, às entidades da sociedade civil e ao setor privado. Para apoiar o processo de comunicação, criou-se o Plano Integrado de Comunicação (PIC), que ajudou a articular inserções sobre a pandemia e seus desdobramentos na TV, em rádios e jornais. O Comitê de Crise para Supervisão e Monitoramento dos Impactos da Covid-19 atuou até maio de 2022 (Brasil, 2022).

Saiba mais

O decreto n. 10.277, de 16 de março de 2020, que instituiu o Comitê de Crise para Supervisão e Monitoramento dos Impactos da Covid-19, pode ser acessado em:



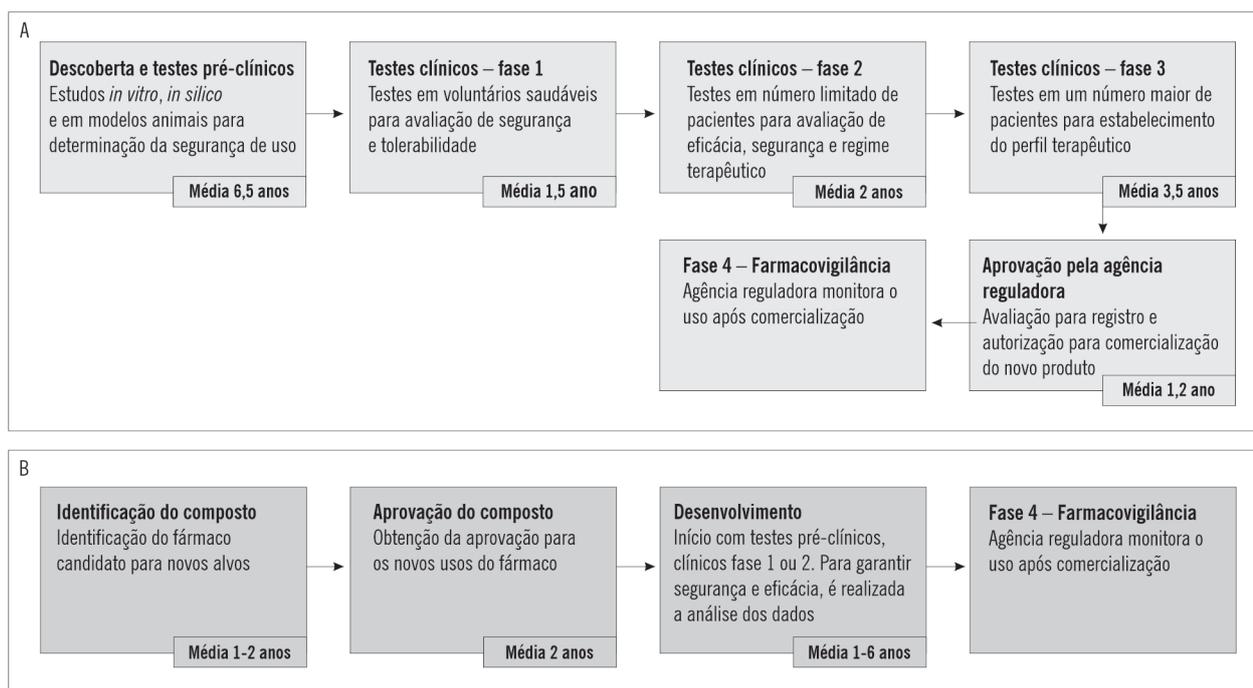
<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/decreto-n-10.277-de-16-de-marco-de-2020-248166483#:~:text=D%20E%20C%20R%20E%20T%20A%20%3A-,Art.,da%20pandemia%20da%20covid%2D19>

INICIATIVAS PARA SE ENCONTRAR TRATAMENTO PARA A COVID-19 E O APOIO LOGÍSTICO AO SOLIDARITY MEDICAMENTOS

Nesta seção, procura-se relatar as iniciativas de se encontrar um tratamento específico para a covid-19. Destaca-se que as vacinas estão estabelecidas como a melhor forma de prevenção à pandemia ocasionada pela covid-19. No início da pandemia, houve uma mobilização da comunidade científica em busca de tratamentos, por meio do desenvolvimento de medicamentos novos ou do reposicionamento de alguns fármacos existentes.

Inicialmente, a alternativa considerada foi o reposicionamento de alguns fármacos (Ferreira & Andricopulo, 2020). O reposicionamento considera a utilização de algum fármaco existente como tratamento eficaz para determinada doença (Zhang *et al.*, 2020). O reposicionamento seria uma estratégia útil, pois poderia proporcionar um tratamento para a covid-19 com agilidade e custo reduzido, evitando todo o processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de um medicamento novo, conforme exposto na Figura 5.

Figura 5 – Processo de desenvolvimento tradicional e reposicionamento de fármacos



Fonte: Grando, Oliveira & Fierro, 2020.

A sequência *A* mostra o fluxo de desenvolvimento de um medicamento novo, enquanto a sequência *B* mostra o reposicionamento. O processo tradicional de desenvolvimento de novos fármacos não traria uma resposta imediata ao desafio global que a covid-19 representou e que remanesce. Isso tornou o reposicionamento uma alternativa promissora, pois os testes pré-clínicos e clínicos para avaliação de segurança e tolerabilidade existiam para o medicamento candidato, bem como os processos de formulação e produção em escala (Grando, Oliveira & Fierro, 2020).

Nesse sentido, vários medicamentos foram testados, como azitromicina, pralatrexato, amoxicilina, sofosbuvir (Zhang *et al.*, 2020), niclosamida, nitazoxanida (Mostafa *et al.*, 2020), cloroquina, ribavirina (Pizzorno *et al.*, 2020), lurasidona e elbasvir (Milani *et al.*, 2021), entre outros. A busca pelo reposicionamento de fármacos também motivou um estudo amplo coordenado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) denominado de *Solidarity*. Tratou-se de um ensaio clínico internacional para ajudar a se encontrar um tratamento eficaz para a covid-19 e que envolveu trinta países, 11.330 pacientes e 405 hospitais (WHO, 2020b). Os medicamentos testados foram: remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e interferon. Para o desenvolvimento do estudo, testaram-se os medicamentos em pacientes com covid-19 avaliando-se a mortalidade, a necessidade de ventilação assistida e o tempo de internação hospitalar.

O Brasil foi um dos trinta países participantes do *Solidarity* (WHO, 2020b). Nesse sentido, a Fundação Oswaldo Cruz coordenou no país o ensaio clínico liderado pela OMS. Sob a coordenação da Fiocruz, a iniciativa foi implementada em 18 hospitais de 12 estados, com o apoio do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) do Ministério da Saúde (Fiocruz, 2020b). O projeto teve a coordenação do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz) e o apoio da Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde (VPPIS/Fiocruz).

O Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz) forneceu parte dos medicamentos utilizados, e a Fiocruz coordenou a gestão logística do estudo (Fiocruz, 2020b).

A gestão da logística do projeto foi um desafio, pois a meta do estudo era alcançar o maior volume de pacientes no tempo mais curto possível. Com este objetivo, o estudo foi planejado para poder ser executado em um momento em que todos estavam dedicados a cuidar de pacientes graves internados. A pesquisa incluiu somente pacientes hospitalizados, para atender à demanda mais urgente, a de oferecer tratamento para pacientes com quadro mais grave (Fiocruz, 2020b).

Os resultados parciais do estudo foram publicados em 2021 na revista científica *New England Journal of Medicine*. No entanto, os resultados não se mostraram promissores, pois os medicamentos tiveram pouco ou nenhum efeito em pacientes hospitalizados com covid-19 (WHO, 2021).

Após a definição da vacina com a melhor estratégia para se enfrentar a pandemia, as buscas por um tratamento ainda continuam. Nesse sentido, o foco está no desenvolvimento de um medicamento novo, pois as necessidades mais urgentes foram supridas pela vacinação. O maior desafio, portanto, é desenvolver um medicamento economicamente viável, devido ao elevado volume de demanda, considerando-se ainda a rápida transmissibilidade da covid-19, o que pode acarretar custos inviáveis de serem providos pelos sistemas de saúde.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, mostrou-se que o enfrentamento da pandemia da covid-19 trouxe diversos aprendizados, em particular a importância do fortalecimento do SUS e a necessidade de políticas de Estado de longo prazo, de modo que ações programáticas como o PNI e o Comitê de Crise, entre outras, sejam capazes de responder aos desafios da rotina e de emergências sanitárias. Além disso, percebeu-se que é necessário fortalecer a atuação do Brasil no campo da saúde global, implementando-se um sistema eficiente e integrado de antecipação, preparo e resposta a futuras crises sanitárias.

Em termos gerais, o Comitê de Crise para Supervisão e Monitoramento dos Impactos da Covid-19 foi o principal órgão de articulação da ação governamental e de assessoramento ao governo federal sobre os aspectos decorrentes da pandemia. Adicionalmente, evidenciou-se como a Fiocruz, por meio do seu hospital (Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/INI), coordenou no Brasil o ensaio clínico *Solidariedade (Solidarity)*, uma iniciativa da Organização Mundial da Saúde que investigou a eficácia de tratamentos para a covid-19 em ensaios clínicos multinacionais compartilhados. O estudo *Solidarity* foi uma conjugação de esforços em todo o mundo para se buscar uma resposta rápida sobre medicamentos que pudessem ser eficazes no tratamento da covid-19. Apesar de atualmente o foco para o enfrentamento do covid-19 serem as vacinas, as tentativas de se desenvolver um tratamento eficaz ainda persistem.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA BRASIL. Primeiro caso de covid-19 no Brasil completa um ano, 2021. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-02/primeiro-caso-de-covid-19-no-brasil-completa-um-ano>>. Acesso em: 5 jan. 2023.
- BAQUI, P. *et al.* Ethnic and regional variations in hospital mortality from Covid-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *The Lancet Global Health*, 8(8): e1.018-e1.026, 2020.
- BIERNATH, A. Os principais sintomas de covid em quem tomou duas ou mais doses de vacina. *BBC News*, London, 23 jun. 2022. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/geral-61783065>>. Acesso em: 5 jan. 2023.
- BRASIL. Decreto n. 10.277, de 16 mar. 2020. Institui o Comitê de Crise para Supervisão e Monitoramento dos Impactos da Covid-19. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2020a. Disponível em: <www.in.gov.br/en/web/dou/-/decreto-n-10.277-de-16-de-marco-de-2020-248166483#:~:text=DECRETA%3A-,Art.,da pandemia da covid-19>. Acesso em: 6 jan. 2023.
- BRASIL. Decreto n. 10.289, de 24 mar. 2020. Altera o decreto n. 10.277, de mar. 2020, para instituir o Centro de Coordenação de Operações, no âmbito do Comitê de Crise para Supervisão e Monitoramento dos Impactos da Covid-19. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2020b. Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10289.htm>. Acesso em: 6 jan. 2023.
- BRASIL. Governança das ações do governo federal no enfrentamento da covid-19. Brasília, nov. 2020c. Disponível em: <www.gov.br/casacivil/pt-br/assuntos/noticias/2021/junho/governanca-das-acoes-do-governo-federal>. Acesso em: 6 jan. 2023.
- BRASIL. Casa Civil realiza a 100ª Reunião de Coordenação do Comitê de Crise, 5 out. 2020d. Disponível em: <www.gov.br/casacivil/pt-br/assuntos/noticias/2020/outubro/casa-civil-realiza-a-100a-reuniao-de-coordenacao-do-comite-de-crise>. Acesso em: 6 jan. 2023.
- BRASIL. Decreto n. 11.077, de 20 maio 2022. Declara a revogação, para os fins do disposto no art. 16 da lei complementar n. 95, de 26 de fevereiro de 1998, de decretos normativos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2022. Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2022/Decreto/D11077.htm#art1>. Acesso em: 6 jan. 2023.
- BRASIL. Painel Coronavírus. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 6 jan. 2023.
- CARIDE, E. *et al.* A Avaliação tecnológica das vacinas candidatas contra a covid-19. In: MEDEIROS, M. Z. *et al.* (Orgs.). *A Primeira Vacina 100% Brasileira contra a Covid-19: a conquista de Bio-Manguinhos/Fiocruz*. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2022.
- FERREIRA, L. L. G. & ANDRICOPULO, A. D. Medicamentos e tratamentos para a covid-19. *Estudos Avançados*, 34(100): 7-27, 2020.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (ICICT). MonitoraCovid-19. Rio de Janeiro, 2020a. Disponível em: <<https://bigdata-covid19.icict.fiocruz.br/>>. Acesso em: 6 de jan. de 2023.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Fiocruz lidera no Brasil ensaio clínico *Solidarity (Solidariedade)* da OMS. Portal Fiocruz, Rio de Janeiro, 27 mar. 2020b. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-lidera-no-brasil-ensaio-clinico-solidarity-solidariedade-da-oms>>. Acesso em: 17 ago. 2021.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Boletim Observatório Covid-19 - Boletim Especial: balanço de dois anos de pandemia covid-19, 2022. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos_2/boletim_covid_2022-balanco_2_anos_pandemia-redb.pdf>. Acesso em: 6 jan. 2023.
- GADELHA, C. A. G. & TEMPORÃO, J. G. Development, innovation and health: the theoretical and political perspective of the health economic-industrial complex. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23(6): 1.891-1.902, 2018.
- GRANDO, R. L.; OLIVEIRA, A. C. D. & FIERRO, I. M. O reposicionamento de fármacos como uma potencial estratégia para o tratamento da covid-19. Observatório da Fiocruz em Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, p. 1-9, 2020. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/42246>>. Acesso em: 12 jan. 2023.
- HOMMA, A. *et al.* Panorama geral da pandemia covid-19. In: MEDEIROS, M. Z. *et al.* (Orgs.). *A Primeira Vacina 100% Brasileira contra a Covid-19: a conquista de Bio-Manguinhos/Fiocruz*. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2022.
- MENDES, Á. A longa batalha pelo financiamento do SUS. *Saúde e Sociedade*, 22(4): 987-993, 2013.

- MILANI, M. *et al.* Combined in silico and in vitro approaches identified the antipsychotic drug lurasidone and the antiviral drug elbasvir as Sars-CoV2 and HCoV-OC43 inhibitors. *Antiviral Research*, 189: 105055, 2021.
- MOSTAFA, A. *et al.* FDA-Approved drugs with potent *in vitro* antiviral activity against severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2. *Pharmaceuticals*, 13(12), 2020.
- PIZZORNO, A. *et al.* In vitro evaluation of antiviral activity of single and combined repurposable drugs against Sars-CoV-2. *Antiviral Research*, 181: 104878, 2020.
- PRADO, M. F. *et al.* Analysis of covid-19 under-reporting in Brazil. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 32(2): 224-228, 2020.
- RANZANI, O. T. *et al.* Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for covid-19 in Brazil : a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(4): 407-418, 2021.
- RIBEIRO, H.; LIMA, V. M. & WALDMAN, E. A. In the Covid-19 pandemic in Brazil, do brown lives matter? *The Lancet Global Health*, (8): 976-977, 2020.
- ROCHA, R. *et al.* Effect of socioeconomic inequalities and vulnerabilities on health-system preparedness and response to Covid-19 in Brazil : a comprehensive analysis. *The Lancet*, 9: 782-792, 2021.
- SILVA, K. R. *et al.* Allocation of resources for health care in Covid-19 pandemic times: integrative review. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 73(supl. 2): e20200244, 2020.
- SILVA, S. J. R. & PENA, L. Collapse of the public health system and the emergence of new variants during the second wave of the Covid-19 pandemic in Brazil. *One Health*, 13: 100287, 2021.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). ACT-Accelerator: status report & plan. Geneva: WHO, 2020a. Disponível em: <www.who.int/publications/m/item/act-accelerator-status-report-and-plan>. Acesso em: 15 mar. 2023.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Solidarity, 2020b. Disponível em: <www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-COVID-19-treatments>. Acesso em: 25 ago. 2021.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *The New England Journal of Medicine*, 384(6): 497-511, 2021.
- ZHANG, H. *et al.* A novel virtual screening procedure identifies Pralatrexate as inhibitor of Sars-CoV-2 RdRp and it reduces viral replication in vitro. *PLoS Computational Biology*, 16(12): e1008489, 2020.

O Enfrentamento da Covid-19 por Bio-Manguinhos/Fiocruz

4

Apresenta-se neste capítulo o processo de governança para as iniciativas de enfrentamento da covid-19 executadas por Bio-Manguinhos/Fiocruz. Além disso, retrata-se o papel de Bio-Manguinhos/Fiocruz nesse processo, considerando o seu apoio na gestão das iniciativas de enfrentamento da covid-19.

O PAPEL DE BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ NA GOVERNANÇA

Bio-Manguinhos/Fiocruz, juntamente com a Fundação Oswaldo Cruz, desempenhou um papel estratégico no apoio ao governo federal, em geral, e na governança das iniciativas de enfrentamento da covid-19 no Brasil, em específico. Desde o surgimento e a disseminação da covid-19, os profissionais da fundação e de Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciaram os trabalhos em busca de soluções pensando na proteção da população brasileira. Por exemplo, desenvolveu-se rapidamente um teste de diagnóstico molecular do Sars-CoV-2, o vírus causador da doença. Nesse sentido, após o sequenciamento viral em meados de janeiro de 2020, um kit de diagnóstico foi desenvolvido e disponibilizado a partir de fevereiro de 2020. Além disso, a atuação se estendeu a outras frentes de trabalho, como o apoio dos ensaios clínicos de reposicionamento de diferentes medicamentos e a coordenação em âmbito nacional do ensaio clínico *Solidariedade (Solidarity)*, da Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa coordenação foi viabilizada por meio do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI). A iniciativa *Solidarity* foi lançada pela OMS e teve como objetivo investigar a eficácia de tratamentos para a covid-19 (Fiocruz, 2020a).

No entanto, a atuação estratégica de maior importância foi na área de vacinas. Uma vacina foi considerada a principal medida de enfrentamento da pandemia causada pela covid-19. Em março de 2020, a Fundação Oswaldo Cruz e Bio-Manguinhos/Fiocruz montaram uma equipe para trabalhar na prospecção de vacinas, buscando identificar projetos adequados para o contexto brasileiro. Esse trabalho de prospecção se iniciou mesmo sem uma requisição formal do governo federal, e a partir dele foi possível identificar possíveis vacinas candidatas para o contexto nacional e iniciar um processo formal de prospecção tecnológica de uma vacina contra a covid-19 em conjunto com o Ministério da Saúde (MS). A atuação de Bio-Manguinhos/Fiocruz foi

essencial no apoio ao MS para a definição da aquisição e transferência tecnológica da vacina de Oxford/AstraZeneca (Fiocruz, 2020b; Medeiros *et al.*, 2022).

Posteriormente, a fundação e Bio-Manguinhos/Fiocruz ajudaram a constituir um comitê técnico-científico para o assessoramento e o acompanhamento do projeto de pesquisa e desenvolvimento da vacina contra a covid-19 (Fiocruz, 2020a). O comitê técnico-científico foi composto por reconhecidos pesquisadores da área da saúde que atuam em diferentes instituições acadêmicas e de pesquisa nacionais, oriundos da própria Fiocruz e de outras instituições. O principal papel desempenhado pelo comitê foi se dedicar sobre a proposta da encomenda tecnológica (Etec) que proporcionou a inédita transferência tecnológica completa, compreendendo o completo ciclo de produção da vacina no ambiente fabril de Bio-Manguinhos/Fiocruz. A análise cuidadosa e os esclarecimentos providos pelos dirigentes da fundação permitiram sugerir alterações e aprimoramentos sobre a Etec, obedecidos os aspectos técnicos, jurídicos e econômicos que a proposta implicou (Medeiros *et al.*, 2022).

Saiba mais

Vídeo: uma explicação do processo de prospecção tecnológica realizado em Bio-Manguinhos pode ser visualizada em:

<https://www.youtube.com/live/NQ6KgAzgjN8?feature=share&t=120>



GESTÃO DAS INICIATIVAS DE ENFRENTAMENTO DA COVID-19

O papel estratégico de Bio-Manguinhos e da Fiocruz de apoio ao governo federal também foi viabilizado pelo desenvolvimento de um elevado volume de iniciativas para o enfrentamento da covid-19. Foram desenvolvidas 57 iniciativas que consideraram: 1) vacinas; 2) reativos (kits de testes para detecção da covid-19); 3) biofármacos; 4) outras iniciativas.

Em relação às vacinas, desenvolveram-se 13 projetos (Quadro 1). Além da transferência tecnológica da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, outras iniciativas de desenvolvimento de vacinas foram consideradas. Também se desenvolveram iniciativas sobre estudos e trabalhos técnicos com grupos de pesquisa e para o governo federal. Por fim, uma iniciativa considerou aspectos estruturais de Bio-Manguinhos/Fiocruz com a adequação estrutural da área laboratorial NB2 *plus* do Laboratório de Tecnologia Viroológica (Latev) para uma área NB3, para atender às demandas das frentes covid-19 e prestação de serviço.

Quadro I – Iniciativas na área de vacinas

Iniciativa	Objetivo
Vacina covid-19 (recombinante) Oxford/AstraZeneca/Fiocruz	Acordo com a biofarmacêutica AstraZeneca para compra de lotes de transferência de tecnologia da vacina para covid-19 desenvolvida pela Universidade de Oxford.
Desenvolvimento de vacinas (epítomos Latam)	Avaliação de peptídeos sintéticos (Sars-Cov/Sars-Cov-2) visando ao desenvolvimento de um possível protótipo vacinal.
Desenvolvimento de vacinas (epítomos Emergex)	Parceria com a Emergex para desenvolvimento de vacinas para a covid-19 baseadas nos epítomos da Emergex.
Desenvolvimento de vacina subunidade	Avaliação de fragmentos antígenos capazes de estimular a melhor resposta imune. Desenvolvimento tecnológico de uma vacina com a plataforma de subunidade (que utiliza somente fragmentos de antígenos capazes de estimular a melhor resposta imune).
Desenvolvimento de vacinas de RNA para prevenção de infecções por coronavírus pandêmicos (PanCoronavirus)	Desenvolvimento de uma plataforma multipropósito de vacinas de RNA tendo como alvo antígenos comuns aos coronavírus pandêmicos, culminando em uma formulação para prevenção do <i>PanCoronavirus</i> .
Estudo randomizado internacional de vacinas candidatas contra a covid-19	Bio-Manguinhos/Fiocruz coordenou no Brasil o estudo <i>Solidarity</i> de vacinas, proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Foram feitos estudos em vários países com as vacinas selecionadas como promissoras. O objetivo foi avaliar se essas vacinas são seguras e eficazes.
Primeira avaliação técnica e regulatória da incorporação de vacinas pelo MS	Avaliação dos aspectos técnicos e regulatórios de vacinas candidatas para o subsídio ao Ministério da Saúde na decisão de incorporação no portfólio de vacinas a serem disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).
Segunda avaliação técnica e regulatória da incorporação de vacinas pelo MS	Avaliação dos aspectos técnicos e regulatórios de vacinas candidatas para o subsídio ao Ministério da Saúde na decisão de incorporação no portfólio de vacinas a serem disponibilizadas pelo SUS.
Avaliação da resposta imunológica após vacinação com vacina ChAdOx1nCoV-19 (AZD1222)	Avaliação da resposta imunológica humoral e celular em indivíduos vacinados com a vacina ChAdOx1nCoV-19 (AZD1222).
Inativação de Sars-Cov-2 produzido a partir de cultura de células	Obtenção de um banco de trabalho de vírus Sars-CoV-2 inativado, utilizando para isso diferentes abordagens de inativação viral.
Adequação do Latev para NB3	Adequação estrutural da área laboratorial NB2 <i>plus</i> do Latev para uma área NB3, para atender às demandas das frentes covid-19 e prestação de serviço.
Adequação do Laboratório de Experimentação Animal de NBA 2 para NBA 3	Adequação do Laboratório de Experimentação Animal de NBA 2 para NBA 3 para realização dos testes pré-clínicos com vacinas e biofármacos para covid-19.
Vacina de mRNA contra a covid-19	Atuação como <i>hub</i> de desenvolvimento da vacina de mRNA para América Latina e Caribe – escolhido pela Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde (Opas/OMS).

Fonte: elaborado pelos autores com base em documentos de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Em relação aos reativos (kits de testes moleculares para detecção da covid-19), foram desenvolvidas 26 iniciativas (Quadro 2), que consideraram o desenvolvimento, a produção (e seu escalonamento) e o fornecimento de kits para testagem e detecção do covid-19. Além disso, estabeleceram-se parcerias com instituições de pesquisa para desenvolvimento de novos produtos, aprimoramento de produtos existentes e divulgação de resultados em relação a estudos realizados. Algumas iniciativas focaram em desenvolver a estrutura para processamento de testes de diagnóstico, como a implantação das cinco unidades básicas de apoio à Rede de Vigilância Epidemiológica para aumento da capacidade de processamento de testes no *campus* da Fiocruz.

Quadro 2 – Iniciativas na área de reativos

Iniciativa	Objetivo
Produção e fornecimento de testes moleculares	Produção e fornecimento de kits de diagnóstico do Sars-CoV-2 para abastecer os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacens).
Escalonamento da produção de testes moleculares	Ampliação da capacidade de produção, partindo de uma escala de trinta mil determinações semanais para quinhentas mil determinações semanais.
Produção e fornecimento dos testes rápidos	Produção e fornecimento de kits de diagnóstico do Sars-CoV-2 para atender aos profissionais que atuaram nos serviços de saúde, além de agentes de segurança (policiais, bombeiros e guardas civis) com sintomas de síndrome gripal.
Escalonamento da produção dos testes rápidos de baixo custo	Ajustes na estrutura, em insumos e recursos humanos para o escalonamento (aumento da capacidade) de produção.
Escalonamento da produção de testes rápidos DPP (TR DPP)	Aumento da capacidade de processamento de reativos utilizando equipamentos para algumas etapas produtivas que eram realizadas manualmente.
Aperfeiçoamento do teste molecular	Aumento da sensibilidade e da especificidade do testado (além de se identificar o alvo E, passou-se a identificar o alvo N, com a ampliação do teste para a identificação de influenza A/B).
PCR ultrarrápido	Desenvolvimento da Plataforma Molecular – PCR ultrarrápido.
Validação dos testes moleculares da Fapon Biotech Inc.	Recebimento e validação dos testes moleculares da Fapon (em torno de cem mil reações) com realização de testes de similaridade em comparação com o ensaio molecular-covid-19/ Bio-Manguinhos/Fiocruz, sob os aspectos técnicos de desempenho e custo, sugerindo ou não sua utilização nas ações de enfrentamento da covid-19 no Brasil.
Parceria com a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) para aperfeiçoamento dos kits	Iniciativa destinada à avaliação de diversos insumos/proteínas recombinantes desenvolvidos por grupos de pesquisa do país (parceiros tecnológicos). Padronização e produção de kits para diagnóstico sorológico de covid-19 por ensaios na plataforma Elisa e testes rápidos (fluxo lateral e imunocromatografia).
Parceria com a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) para aperfeiçoamento dos kits	Padronização de testes rápidos para covid-19 com posterior fornecimento para o SUS.

Quadro 2 – Iniciativas na área de reativos (continuação)

Iniciativa	Objetivo
Composição de painéis sorológicos para avaliação de kits para diagnósticos	Proposta de captação de amostras – Instituto Oswaldo Cruz (IOC), INI e outros institutos – e preparo de painéis de referência para auxiliar na implementação de Programa de Qualidade para os Laboratórios de Diagnóstico e Vigilância Epidemiológica da Rede Pública.
Imunidade celular e marcadores imunogenéticos no espectro clínico da infecção pelo Sars-CoV-2	Avaliação do perfil de resposta imune de pessoas infectadas pelo Sars-CoV-2 nas fases de infecção aguda, de convalescença inicial e tardia. A resposta imune celular foi avaliada por meio do perfil de citocinas inflamatórias e pró-inflamatórias no plasma.
Avaliação do Desempenho de Protótipos Nacionais para diagnóstico Sars-Cov-2 – Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI)	O estudo buscou avaliar o desempenho clínico de protótipos nacionais no diagnóstico de casos suspeitos de covid-19 e permitiu investigar a cinética de marcadores da infecção por Sars-CoV-2, mediante a detecção de RNA viral e anticorpos IgM e IgG em amostras clínicas seriadas do mesmo indivíduo (secreção respiratória, soro, plasma e saliva), comparando com ensaios em uso comercial no país.
Estudo de Validação Clínica TR DPP-Covid-19 (Bio-Manguinhos/Fiocruz)	O estudo de validação de teste sorológico foi realizado com 410 participantes (210 com RT-PCR positivo e duzentos com RT-PCR negativo) que apresentaram quadro suspeito para a covid-19 entre o terceiro e o sétimo dias do início dos sintomas.
Antígenos virais e ensaios para diagnóstico sorológico laboratorial de covid-19	Padronização e avaliação de desempenho de testes para diagnóstico sorológico laboratorial da covid-19.
Estudo multicêntrico da história natural do novo coronavírus Sars-CoV-2 no Brasil	Iniciativa para avaliação do TR DPP e confecção do painel sorológico. Avaliação do TR DPP Covid-19 IgM/IgG no campo e captação de amostras de soro para composição de painéis.
Desenvolvimento de um novo teste rápido para detecção de anticorpos	Desenvolvimento de um novo teste rápido para detecção de anticorpos contra múltiplas proteínas do vírus Sars-CoV-2 baseado em proteínas recombinantes.
Validação dos insumos da Optolane	Avaliação dos insumos/componentes do kit da Optolane para diagnóstico de covid-19 que poderiam ser incorporados no kit molecular de Bio-Manguinhos/Fiocruz.
Teste rápido em papel – parceria com a UFRJ para desenvolvimento de um teste sorológico ou teste rápido	Parceria com a UFRJ para o desenvolvimento de teste rápido de baixo custo para Sars-Cov-2, IgM e IgG, utilizando a plataforma micro-pad/IBM com antígenos comerciais e desenvolvidos em parcerias tecnológicas.
Kit molecular Sars-Cov-2	Desenvolvimento e obtenção do registro de um kit de diagnóstico para detecção de ácido nucleico do vírus Sars-Cov-2 em amostras de aspirado de nasofaringe e de <i>swab</i> triplo combinado.
Desenvolvimento, padronização e validação de ensaios moleculares e sorológicos	Desenvolvimento, padronização e validação de ensaios moleculares e sorológicos para avaliar a correlação entre a carga viral e o nível de anticorpos com a severidade da covid-19.

Quadro 2 – Iniciativas na área de reativos (continuação)

Iniciativa	Objetivo
Implantação das centrais analíticas (covid-19)	Implantação das cinco unidades básicas de apoio à Rede de Vigilância Epidemiológica para aumento da capacidade de processamento de testes no <i>campus</i> da Fiocruz.
Utilização de rede de carga viral para a testagem covid-19	Verificação junto ao Instituto Nacional de Infectologia sobre a possibilidade de uso da rede de carga viral I para aumento de capacidade de processamento de amostras.
Doação de testes moleculares	Doação de testes moleculares para estudos internos e externos; testagem e validação em instituições e hemocentros, como Federação das Indústrias do Estado do Rio de Janeiro (Firjan), Universidade Federal do Oeste do Pará (Ufopa) e Instituto René Rachou.
Doação de testes rápidos	Doação de testes rápidos para estudos internos e externos; testagem e validação em instituições e hemocentros, como Instituto René Rachou, Hemorio, Universidade Estadual do Norte do Paraná, Instituto Leônidas e Maria Deane, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (Ensp/Fiocruz) e Projeto Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA).

Fonte: elaborado pelos autores com base em documentos de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Em relação aos biofármacos, foram desenvolvidos dez projetos (Quadro 3). Os projetos na área de biofármacos representam um desafio, pois existiam poucas iniciativas viáveis até 2022. Os estudos em biofármacos estavam focados em pesquisa e desenvolvimento de produtos. Além disso, foi realizado um trabalho de reposicionamento de fármacos comerciais para o enfrentamento da covid-19.

Quadro 3 – Iniciativas na área de biofármacos

Iniciativa	Objetivo
Desenvolvimento de peptídeos antigênicos candidatos (Latam) para covid-19	Avaliação, por meio de ferramentas de bioinformática, de regiões na proteína S de coronavírus que sejam conservadas entre espécies associadas às doenças em humanos (Sars-CoV/Sars-CoV-2) visando ao desenvolvimento de insumos para diagnósticos ou vacinas usando epítopos do Latam. Identificação de alvos de anticorpos com potencial de uso diagnóstico, vacinal e terapêutico, em proteínas do vírus Sars-CoV-2.
Desenvolvimento de aptâmeros contra antígenos virais	Produção de teste rápido (TR) para detecção de antígenos.
Desenvolvimento de anticorpos monoclonais (hibridomas)	Desenvolvimento de teste rápido (TR). Desenvolvimento de anticorpos monoclonais anti-Sars-CoV-2.
Estudo do efeito da lactoferrina bovina em pacientes com covid-19	Estudo do efeito da lactoferrina bovina em pacientes com covid-19 abordando aspectos clínicos, genéticos e imunológicos.

Quadro 3 – Iniciativas na área de biofármacos (continuação)

Iniciativa	Objetivo
Desenvolvimento de aptâmeros contra ACE-2	Desenvolvimento de produto terapêutico. Seleção de aptâmeros que se ligam ao receptor ACE-2 humano.
Desenvolvimento de fragmentos de anticorpos scFv (<i>phage display</i>)	Desenvolvimento de produto terapêutico.
Desenvolvimento de molécula baseada em enzima conversora de angiotensina como estratégia terapêutica para covid-19	Desenvolvimento de uma alternativa para tratamento e prevenção da covid-19. O foco é a enzima conversora de angiotensina, mais conhecida como ACE-2, e espera-se que a molécula desenvolvida se ligue ao vírus bloqueando sua entrada e multiplicação nas células hospedeiras e recrute células do sistema imune.
Imunoterapias utilizando fragmentos de anticorpos humanos neutralizantes como proposta para o tratamento da pandemia covid-19	Geração de anticorpos humanos, por tecnologia de DNA recombinante, para o tratamento de pacientes (graves ou não) com covid-19, por meio de imunoterapias baseadas na combinação de anticorpos recombinantes. Geração de imunoterapias que poderão ser avaliadas em estudo pré-clínico para o tratamento de covid-19.
Nanopartículas de antivirais funcionalizadas com protamina de baixo peso molecular contra danos cerebrais causados por Sars-CoV-2	Estudo do efeito das nanopartículas de antivirais funcionalizadas com protamina de baixo peso molecular contra danos cerebrais causados por Sars-CoV-2.
Reposicionamento de fármacos comerciais para o enfrentamento da covid-19	Aquisição dos compostos químicos pelo Instituto Militar de Engenharia do Exército (IME) para seguir com a produção das soluções estoque pelo Laboratório Químico e Farmacêutico do Exército (LOFEx) e a avaliação <i>in vitro</i> das concentrações não citotóxicas pelo Latev – etapas cruciais para início da execução dos ensaios <i>in vitro</i> para confirmação do valor farmacêutico dessas moléculas contra a covid-19.

Fonte: elaborado pelos autores com base em documentos de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Em relação a outras iniciativas, foram desenvolvidos oito projetos (Quadro 4). Algumas iniciativas focaram em produção de antígenos para o desenvolvimento de testes rápidos (TRs) e em melhorias estruturais de laboratórios. Outras iniciativas consideraram aspectos internos da instituição, como a iniciativa de prospecção tecnológica em relação a medidas de prevenção, diagnóstico e tratamento da covid-19 e os grupos de trabalho (GTs) para definição de ações internas de enfrentamento da pandemia. Além disso, por meio do projeto do tecido antiviral, desenvolveram-se máscaras impregnadas por compostos antivirais que conseguiam inativar ou desestabilizar o vírus, trazendo segurança ao usuário da máscara.

O projeto que considerou a confecção de máscaras em Bio-Manguinhos/Fiocruz teve um relevante apelo social e comunitário. Nesse sentido, foi implantada uma linha de produção de máscaras cirúrgicas descartáveis – equipamento de proteção individual (EPI) – em Bio-Manguinhos/Fiocruz, para suprir as necessidades e os requisitos de segurança dos colaboradores que estavam atuando em atividades essenciais na unidade ou em outras unidades da fundação. O projeto contou com o trabalho de um grupo de costureiras de Manguinhos (comunidade localizada nas imediações da instituição). Esta iniciativa proporcionou a geração de renda para a comunidade durante a pandemia.

Quadro 4 – Outras iniciativas

Iniciativa	Objetivo
Expressão de proteínas recombinantes para covid-19	Produção de antígenos para desenvolvimento de teste rápido (TR). Desenho e produção de proteínas recombinantes, material que pode ser utilizado no desenvolvimento de vacinas, imunoterapias e ferramentas de vigilância.
Desenvolvimento de modelos experimentais para estudos pré-clínicos em covid-19	Adequação de laboratório para atender a experimentos com estrutura física de NBA 3 do Laboratório de Experimentação Animal (Laean), conforme o parecer técnico da Comissão Interna de Biossegurança (Cibio).
Produção de antígenos em plataforma vegetal	Produção de antígenos com plataforma para desenvolvimento de teste rápido (TR).
Avaliação da atividade antiviral para vírus respiratórios para aplicação em materiais de EPI	Produção de máscaras impregnadas por compostos antivirais que consigam inativar ou desestabilizar o vírus, trazendo segurança ao usuário da máscara. Foram testadas oito combinações.
Avaliação da atividade bactericida para aplicação em materiais de EPI	Para finalização da primeira entrega da iniciativa, foi realizada uma cinética de atividade bactericida do tecido impregnado com a maior concentração de óxido de cobre, para os microrganismos <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> .
Mobilização e apoio comunitário – confecção de máscaras em Bio-Manguinhos/Fiocruz	Estabelecimento e implantação de uma linha de produção de máscaras cirúrgicas descartáveis (EPI) em Bio-Manguinhos/Fiocruz, com o objetivo de suprir as necessidades e os requisitos de segurança dos colaboradores que estão atuando em atividades essenciais na unidade ou em outras unidades da Fiocruz. O projeto contou com a mão de obra de um grupo de costureiras de Manguinhos; dessa forma, visou também proporcionar um apoio para a comunidade do entorno, por meio da geração de renda.
Prospecção tecnológica em covid-19	Identificação de oportunidades e estratégias de atuação em diagnóstico, prevenção e tratamento. Grupos de prospecção tecnológica alinhados em cinco áreas: três subgrupos de discussão, sendo um para cada segmento de produtos (vacinas, reativos e biofármacos), um subgrupo socioeconômico e um epidemiológico.
Grupo de trabalho (GT) para definição de ações de enfrentamento da pandemia de covid-19	Ações: elaborar, atualizar e adequar o Plano de Contingência e Convivência de Bio-Manguinhos/Fiocruz diante da pandemia da covid-19; organizar as rotinas de comunicação interna; instruir grupo de apoio à tomada de decisão; sugerir à diretoria executiva a adoção de medidas para contenção da pandemia; discutir impacto de medidas restritivas.

Fonte: elaborado pelos autores com base em documentos de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidenciou-se neste capítulo o papel estratégico de Bio-Manguinhos/Fiocruz considerando o seu apoio na gestão das iniciativas de enfrentamento da covid-19. Bio-Manguinhos/Fiocruz articulou e ajudou a executar dezenas de iniciativas relacionadas a prevenção, diagnóstico e tratamento para a covid-19, ajudando o Brasil a enfrentar a pandemia. Foram desenvolvidas 57 iniciativas: 13 na área de vacinas, 26 na de reativos (kits de testes para detecção da covid-19), dez na área de biofármacos e oito outras iniciativas gerais. Na sua maioria, essas iniciativas possibilitaram um alcance amplo, em âmbito nacional, enquanto outras tinham um foco mais restrito, no âmbito da própria instituição.

REFERÊNCIAS

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Fiocruz lidera no Brasil ensaio clínico *Solidarity (Solidariedade)* da OMS. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 27 mar. 2020a. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-lidera-no-brasil-ensaio-clinico-solidarity-solidariedade-da-oms>>. Acesso em: 17 ago. 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Comitê de acompanhamento técnico-científico, 2020b. Disponível em: <[https://portal.fiocruz.br/vacina-covid-19-comite-de-acompanhamento-tecnico-cientifico#:~:text=Presidido pela presidente da Fiocruz,e Cristiana Toscano \(UFG\)](https://portal.fiocruz.br/vacina-covid-19-comite-de-acompanhamento-tecnico-cientifico#:~:text=Presidido pela presidente da Fiocruz,e Cristiana Toscano (UFG))>. Acesso em: 17 ago. 2021.

MEDEIROS, M. Z. *et al.* Governança do projeto da vacina e atuação do Poder Executivo, do Legislativo e do Comitê Técnico-Científico. *In: MEDEIROS, M. Z. et al.* (Orgs.). *A Primeira Vacina 100% Brasileira contra a Covid-19: a conquista de Bio-Manguinhos/Fiocruz*. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2022.

Neste capítulo, apresentam-se as três principais medidas não farmacológicas adotadas por Bio-Manguinhos/Fiocruz no combate à pandemia da covid-19. Inicia-se com a apresentação do projeto de produção e fornecimento de máscaras triplas, desenvolvido em colaboração com um grupo de costureiras da comunidade de Varginha, Manguinhos. Avança-se pela parceria estabelecida com o Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial (Senai) para o fornecimento de serviços tecnológicos de avaliação de atividade antiviral, destacando-se a avaliação realizada no tecido antiviral desenvolvido pela Diklatex. Por fim, aborda-se a identificação de contactantes por meio de enquetes sorológicas e a sua relação com o sistema de testagem desenvolvido no instituto.

MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS PARA A COVID-19

No início de 2020, a ausência de imunidade prévia e de uma vacina contra o Sars-CoV-2, vírus causador da covid-19, levou a um aumento expressivo na quantidade de casos (Garcia & Duarte, 2020). Com a intenção de inibir a transmissão do vírus entre humanos e, conseqüentemente, reduzir a demanda instantânea por cuidados de saúde, a Organização Mundial da Saúde (OMS) sugeriu um conjunto de medidas não farmacológicas, subdivididas em quatro categorias (WHO, 2022): 1) medidas de proteção individual; 2) medidas de distanciamento físico; 3) medidas de deslocamento; 4) medidas especiais de proteção para populações específicas e grupos vulneráveis. Dentre as medidas de proteção individuais sugeridas pela OMS (como higiene das mãos, etiqueta respiratória e máscaras faciais, por exemplo), concentra-se neste capítulo nas iniciativas e nos desdobramentos relacionados à produção e ao fornecimento de máscaras faciais. As demais medidas não farmacológicas são abordadas no capítulo 10, no contexto de governança, gestão e convivência com a covid-19.

PRODUÇÃO E FORNECIMENTO DE MÁSCARAS

No início de março de 2020, com o objetivo de estabelecer medidas de prevenção que garantissem um ambiente institucional seguro e saudável durante a pandemia da covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz criou um grupo de trabalho e elaborou um plano de contingência/convivência, conforme apresentado em detalhes no

capítulo 10. Dentre as responsabilidades do grupo de trabalho, uma delas era avaliar e sugerir à diretoria executiva a adoção de medidas para contenção da pandemia. Nesse contexto, ao identificar a dificuldade do instituto em adquirir um volume maior de máscaras que o usual, tanto do modelo triplo (cirúrgico) quanto do N95, surgiu a ideia de montar uma linha de produção de máscaras triplas destinadas aos colaboradores das áreas laboratoriais e de produção (Fiocruz, 2020a). Esta ideia se baseou na experiência bem-sucedida de um projeto prévio que havia utilizado um grupo de costureiras da comunidade de Varginha, Manguinhos, para produzir sapatilhas (pró-pés) para serem utilizadas nas áreas de produção.

Após uma avaliação técnica e econômica preliminar, a ideia se transformou em um projeto, que passou a ter uma equipe responsável pelo seu planejamento e execução. Quanto ao financiamento, foi possível vincular o projeto de produção e fornecimento de máscaras a outro em andamento na Fundação Oswaldo Cruz, o Unidos Fiocruz. Este último consistia em um conjunto ações de enfrentamento da pandemia da covid-19, que contava com a doação de recursos financeiros e materiais de empresas privadas. Além dos fatores técnicos e econômicos, outro fator importante foi o social – porque ao mesmo tempo que possibilitaria aos colaboradores de Bio-Manguinhos/Fiocruz continuarem trabalhando, também auxiliaria, mesmo que em escala reduzida, famílias da comunidade a se manterem economicamente ativas em um período de extrema necessidade.

O projeto de produção e fornecimento de máscaras se desenvolveu em quatro frentes: 1) recursos humanos; 2) equipamentos e infraestrutura; 3) insumos; 4) produto. Em relação à frente de recursos humanos, como Bio-Manguinhos/Fiocruz tinha um projeto social em curso com a comunidade de Varginha, o time do projeto estabeleceu contato com uma das líderes da comunidade. Na ocasião, foi apresentado o projeto e repassada a demanda do instituto por um grupo de costureiras e auxiliares para produzir máscaras triplas em suas instalações. Após entender o projeto e a demanda, a líder da comunidade reuniu um grupo composto por dez costureiras, quatro auxiliares, um cortador e uma supervisora. No dia 13 de abril de 2020, o grupo foi treinado quanto a noções de qualidade na produção, segurança no trabalho e biossegurança. A partir dessa data, todos estavam aptos a trabalhar (Fiocruz, 2020b).

Paralelamente, desenvolveu-se a frente de equipamentos e infraestrutura. Nessa frente, o Departamento de Engenharia e Manutenção (Depem) de Bio-Manguinhos/Fiocruz foi contatado com o propósito de primeiramente identificar um local apropriado para a instalação da linha de máscaras e, posteriormente, adequá-lo às necessidades do processo. Em conjunto com a líder da comunidade de Varginha, foi feita uma sondagem com as costureiras para identificar quais dispunham de máquinas de costura e se poderiam ser utilizadas nas instalações de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Nessa ocasião, o processo básico de fabricação foi construído com as costureiras, e constatou-se a necessidade de equipamentos e/ou utensílios adicionais, como mesa para abertura e corte do tecido. Além disso, o time do projeto identificou requisitos normativos e regulatórios para garantir a qualidade das máscaras produzidas e a segurança dos colaboradores, como a RDC 356/2020 e as normas NBR 15052:2004 e NBR 14873:2002, que tratam da matéria-prima utilizada, das orientações técnicas do processo de confecção e dos ensaios de controle de qualidade (Fiocruz, 2020a).

Nas frentes de insumos e produto, Bio-Manguinhos/Fiocruz contou com o apoio técnico de um grupo especializado na confecção de máscaras do Centro de Tecnologia da Indústria Química e Têxtil do Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial (Senai Cetiqt). Com base em um manual de confecção elaborado por esse grupo, identificaram-se modelos de máscaras com especificações de tecido, dimensões, quantidade de pregas, tipo de elástico, entre outras. O manual também trazia especificações relativas ao processo produtivo, as quais acabaram auxiliando no refinamento do processo em concepção na frente de equipamentos e infraestrutura.

Com informações detalhadas sobre o processo, o Depem, juntamente com o time do projeto, pôde definir o local onde a linha seria instalada. Com capacidade de alocar dez máquinas de costura, uma bancada de corte e outra de embalagem, bem como absorver 16 pessoas trabalhando simultaneamente, uma sala de aproximadamente 37 metros quadrados localizada no Pavilhão Rockefeller foi selecionada. Fizeram-se então adequações de infraestrutura na sala, posicionando-se as máquinas de costura e bancadas de trabalho, assim como encaminhou-se a compra dos insumos necessários para a produção. Adicionalmente, foi criada uma área de paramentação, uma vez que os trabalhadores da linha deveriam vestir avental hidrorrepelente, sapatilha, touca e máscara.

Em relação à esterilização das máscaras, o time de projeto estabeleceu uma parceria interna com a área de produção para utilizar suas autoclaves nessa etapa do processo. O projeto contemplava a esterilização das máscaras em lotes, sendo realizada uma vez por semana. No que se refere ao controle de qualidade, Bio-Manguinhos/Fiocruz estabeleceu parceria com os laboratórios externos Instituto de Pesquisas Tecnológicas (IPT) e ControlBio, ambos de São Paulo. Essa iniciativa visava comprovar o atendimento aos requisitos de desempenho das máscaras produzidas (Fiocruz, 2020a). No dia 22 de abril de 2020, a linha estava disponível para início dos trabalhos (Fiocruz, 2020c), conforme ilustrado na Figura 1.

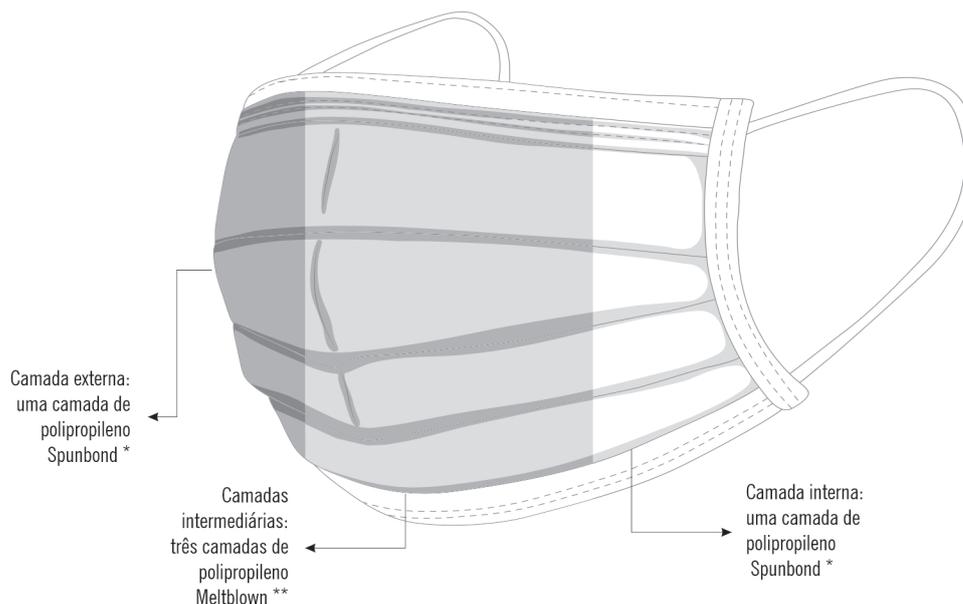
Figura 1 – Linha de montagem de máscaras triplas



Vista da sala de costura de montagem de máscaras triplas. Foto Robson Silva.

Nos primeiros dias, foram realizados ajustes no processo produtivo e nas máquinas, bem como ministrados treinamentos e repassadas orientações aos 16 membros da comunidade que trabalhariam na linha. No dia 27 de abril de 2020, construíram-se em forma de protótipos funcionais quatro modelos de máscara disponíveis no manual de confecção do Senai Cetiqt. Os protótipos foram então testados pela equipe de Segurança e Medicina do Trabalho (SEMTR) de Bio-Manguinhos/Fiocruz, que, no final da bateria de testes, escolheu o modelo mais adequado. O modelo escolhido foi aperfeiçoado antes de se chegar na sua versão final, a qual seria considerada na produção (Fiocruz, 2020c). Na Figura 2, ilustra-se o projeto da máscara produzida pelo instituto.

Figura 2 – Projeto da máscara tripla



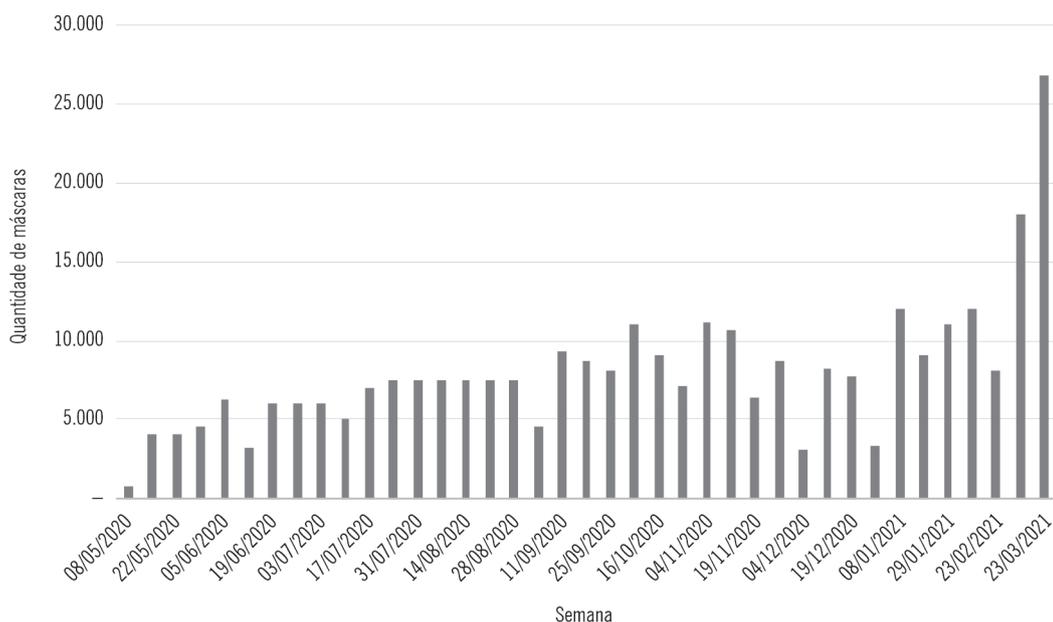
* Não tecido Spunbond – as fibras do polímero (polipropileno) são esticadas em um padrão semelhante a uma teia e com a adição de processos de ligação químicos, térmicos ou mecânicos, dando origem a um tecido forte e durável (Acetec Não tecidos, 2021).

** Não tecido Meltblown – as fibras do polímero (polipropileno) formam longas fibras lineares que são submetidas a jatos de ar quente e forçadas a uma tela para formar um tecido na forma de um filtro fino e autocolado, geralmente sem a adição de processos químicos (Acetec Não tecidos, 2021).

Fonte: elaborado pelos autores por meio de elementos do Canva.com.

Com o modelo da máscara definido, iniciou-se o escalonamento (*ramp-up*) da produção, processo que duraria aproximadamente dois meses até que a linha de confecção de máscaras entrasse em estabilidade. Nesse período, a linha foi monitorada a cada dois dias por um grupo técnico composto por membros das Assessorias Clínica (Asclin) e de Segurança do Trabalho e Meio Ambiente (AESTM), da SEMTR, do Núcleo de Biossegurança (NBIOS) e do Departamento de Garantia de Qualidade (Degaq) (Fiocruz, 2020c). Após novos ajustes no processo e nas máquinas, haviam sido produzidas 52.571 máscaras até o dia 17 de julho de 2020 (Fiocruz, 2020a). No dia 24 desse mesmo mês, as máscaras triplas começaram a ser distribuídas aos colaboradores de Bio-Manguinhos/Fiocruz, conjuntamente com as máscaras compradas em fornecedores externos. Após o período de escalonamento, a linha passou a produzir, em média, nove mil máscaras por semana. A evolução da quantidade de máscaras produzidas pode ser acompanhada no Gráfico 1.

Gráfico 1 – Volume de produção de máscaras triplas



Fonte: elaborado pelos autores.

O projeto inicialmente tinha duração prevista para seis meses, posteriormente estendida para um ano (Fiocruz, 2020b). Ao final desse período, Bio-Manguinhos/Fiocruz atingiu a marca de mais de 310.980 máscaras produzidas, todas utilizadas internamente em Bio-Manguinhos ou na Fiocruz. Cabe salientar que, embora os trabalhadores da linha de confecção de máscaras triplas não fossem colaboradores diretos de Bio-Manguinhos/Fiocruz, durante o período do projeto lhes foi dado o mesmo suporte em termos de assistência médica e testagem, conforme exposto em detalhes no capítulo 10.

Após um ano de projeto, embora a dificuldade de acesso às máscaras tivesse passado, Bio-Manguinhos/Fiocruz optou por manter a linha de confecção ativa, mas agora com propósito exclusivamente social. A linha acabou mudando para outra área da Fiocruz, em razão da necessidade de alocar o espaço original para novas operações de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Pouco tempo depois, conseguiu-se um centro para operação da linha dentro da própria Associação da Comunidade de Varginha, que contou com o apoio de Bio-Manguinhos/Fiocruz para continuidade da operação, esterilização e controle da qualidade das máquinas triplas.

TECIDO ANTIVIRAL

A parceria com o Senai Cetiqt foi além do apoio técnico na confecção das máscaras triplas e se estendeu para um projeto de prestação de serviços tecnológicos que há tempos Bio-Manguinhos/Fiocruz tinha interesse em fornecer, mas sem saber precisamente como. A oportunidade surgiu por meio da empresa Diklatex, produtora de tecidos de Joinville, Santa Catarina, que procurou o Senai para avaliar as propriedades antivirais, mais especificamente contra o Sars-CoV-2, de um novo tecido que ela tinha a intenção de produzir (Fiocruz, 2020d).

O Senai apresentou a demanda ao instituto, que envolvia o mapeamento de matérias-primas alternativas, o desenvolvimento de novas formulações para funcionalização de antivirais em substratos têxteis e ajustes do processo de aplicação. Para Bio-Manguinhos/Fiocruz, caberia a responsabilidade de testar em laboratório a eficácia de têxteis funcionais com propriedades antivirais (Fiocruz, 2020d). O desafio foi aceito, e a partir da assinatura do contrato de cooperação entre Bio-Manguinhos/Fiocruz e Senai para o serviço tecnológico a ser prestado para a Diklatex, o time de pesquisadores do instituto começou a estudar e estabelecer protocolos de avaliação até então inexistentes.

Realizados no Laboratório de Tecnologia Viroológica (Latev) de Bio-Manguinhos/Fiocruz (Figura 3), os estudos foram iniciados pela análise de citotoxicidade, seguida pela avaliação da atividade antiviral. Em relação a esta última, primeiramente utilizaram-se como modelo outros vírus de transmissão respiratória, como sarampo e caxumba, porque esses agentes biológicos, além de terem um modo de transmissão semelhante ao Sars-CoV-2, podem ser manipulados em laboratório com nível de biossegurança 2 (NB-2), o que aumenta a capacidade de processamento ao mesmo tempo que reduz os custos de testagem. As amostras de tecido com maior ação antiviral avançaram para a próxima etapa do estudo, na qual se avaliou a eficiência antiviral dos têxteis contra o Sars-CoV-2, mas agora em laboratórios NB-3.

Figura 3 – Teste de tecido antiviral no Latev



Teste de tecido antiviral. Foto Paulo Mauricio Shueler da Encarnação, Bio-Manguinhos, Rio de Janeiro.

Os resultados preliminares demonstraram que amostras de tecidos formulados pela Diklatex foram capazes de inativar 99% das partículas virais de sarampo e caxumba nos ensaios *in vitro* (Senai, 2020). Ao avançar para os testes com o novo coronavírus (Sars-CoV-2), os resultados foram ainda melhores, apresentando inativação de mais de 99,99% das partículas virais em até um minuto, conforme a norma ISO 18184 (Diklatex, 2022).

A partir da divulgação dos resultados iniciais pela Diklatex, tanto o Senai Cetiqt quanto Bio-Manguinhos/Fiocruz foram procurados por diversas empresas interessadas no serviço de avaliação de atividade antiviral (Fiocruz, 2020d). Tal cenário motivou as duas instituições a expandirem o contrato de cooperação para serviços futuros, ficando o Senai responsável pelo recebimento e articulação das demandas e Bio-Manguinhos/Fiocruz responsável pela prestação de assessoria e condução das análises laboratoriais. Até o momento da publicação deste livro, a nova oferta de serviços tecnológicos tem rendido bons resultados. O reflexo disso são os serviços em curso no instituto, envolvendo a avaliação de atividade antiviral não só em tecidos como também em polímeros e outros materiais.

ENQUETES SOROLÓGICAS

Assim como a produção de máscaras triplas (cirúrgicas) destinadas aos colaboradores das áreas laboratoriais e de produção, a identificação de contactantes por meio de enquetes sorológicas foi outra medida não farmacológica interna presente no Plano de Contingência/Convivência. Neste contexto, eram considerados como contactantes indivíduos assintomáticos que tiveram algum nível de exposição a pessoas suspeitas ou contaminadas (Miranda *et al.*, 2021). As enquetes sorológicas, por sua vez, consistiam em pesquisas ativas, realizadas com os testes sorológicos produzidos pelo instituto (Figura 4), com o objetivo de identificar os colaboradores que haviam tido contato com o novo coronavírus.

Saiba mais

Vídeo: Bio-Manguinhos/Fiocruz, Instituto Militar de Engenharia (IME) e Senai Cetiqt apresentam os principais aspectos relacionados ao desenvolvimento e avaliação da atividade antiviral em têxteis para a produção de equipamentos de proteção individual, por meio de iniciativas de inovação.

<https://www.youtube.com/live/L7kgxE7KWlo?feature=share>



Figura 4 – Realização de teste sorológico



Vista da testagem sorológica de trabalhadores e estudantes da Fiocruz em atividade presencial. Rio de Janeiro. Foto Raquel Portugal, acervo da Fiocruz Imagens (Fiocruz, 2023).

Independentemente do vínculo de trabalho, todos os colaboradores que permaneceram executando suas atividades presencialmente em Bio-Manguinhos/Fiocruz foram submetidos a uma enquete sorológica. Os colaboradores que apresentassem IgM reagente no teste sorológico passavam por uma avaliação médica, que poderia indicar ou não a necessidade de realização do teste RT-PCR. Em caso de necessidade, o colaborador era orientado a contactar a SEMTR, que agendava o teste para no máximo sete dias a contar do contato. Detalhes sobre o processo de testagem dos colaboradores são apresentados no capítulo 10.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, apresentaram-se as três principais medidas não farmacológicas adotadas por Bio-Manguinhos/Fiocruz no combate à pandemia da covid-19. Em relação ao projeto de produção e fornecimento de máscaras triplas, mais uma vez foi possível constatar a capacidade dinâmica do instituto de adaptar sua estrutura e seus recursos para enfrentar emergências de saúde pública. Mais do que isso: ao estabelecer colaboração com a comunidade, Bio-Manguinhos/Fiocruz dá exemplo de como enfrentar adversidades e ao mesmo tempo contribuir para questões de ordem social. No que se refere à avaliação de atividade antiviral, os fatos relatados neste capítulo evidenciam que por meio de competências internas e parcerias sólidas é possível desenvolver novos serviços tecnológicos, mesmo em condições emergenciais. Por fim, para complementar o que será exposto no capítulo 10, a identificação de contactantes por meio de enquetes sorológicas mostra-se como uma importante operação de triagem no contexto global de testagem dos colaboradores.

REFERÊNCIAS

ACETEC NÃOTECIDOS. Nãotecido SMS e Nãotecido SMS-SMMS – Saiba Mais, 29 nov. 2021. Disponível em: <<https://casadotnt.com.br/nao-tecido-sms/>>. Acesso em: 11 jan. 2023.

DIKLATEX. Truelife Shield One powered by CHT. Disponível em: <<https://www.diklatex.com.br/truelife-shield-one-peca-verificada/>>. Acesso em: 9 jun. 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Boletim Semanal – Edição 16. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020a. (Comunicação interna)

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Boletim Semanal – Edição 1. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020b. (Comunicação interna)

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Boletim Semanal – Edição 4. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020c. (Comunicação interna)

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Boletim Semanal – Edição 11. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020d. (Comunicação interna)

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Fiocruz imagens. Disponível em: <[www.fiocruzimagens.fiocruz.br/media.details.php?mediaID=7522](http://www.fiocruzimagens.fiocruz.br/media/details.php?mediaID=7522)>. Acesso em: 5 jul. 2023.

GARCIA, L. P. & DUARTE, E. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da covid-19 no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 29(2): e2020222, 2020.

MIRANDA, D. G. J. *et al. Plano de Convivência: mantendo seguras as atividades de Bio-Manguinhos*. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, 2021.

SERVIÇO NACIONAL DE APRENDIZAGEM NACIONAL (SENAI). Senai, BioManguinhos e Diklatex desenvolvem tecido que neutraliza o coronavírus. Disponível em: <<https://noticias.portaldaindustria.com.br/noticias/inovacao-e-tecnologia/senai-fiocruz-e-diklatex-desenvolvem-tecido-que-neutraliza-o-coronavirus/>>. Acesso em: 13 fev. 2022.

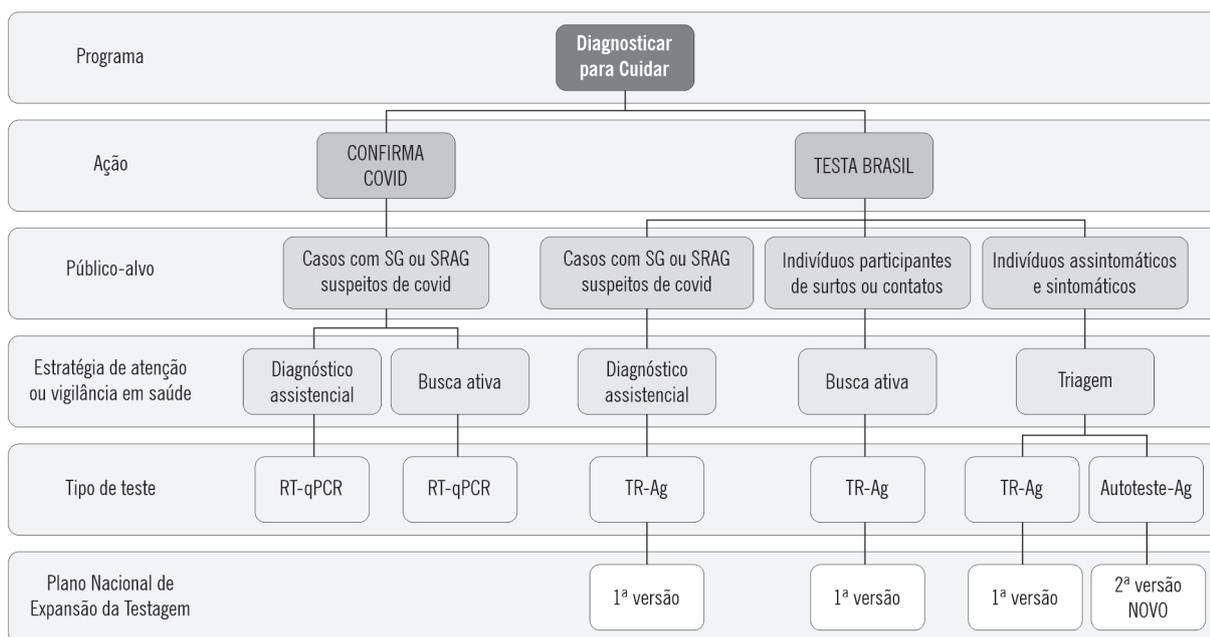
WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Calibrating long-term non-pharmaceutical interventions for Covid-19. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332099/WPR-DSE-2020-018-eng.pdf?sequence=8&isAllowed=y>>. Acesso em: 20 jun. 2022.

Neste capítulo, apresentam-se ações de vigilância durante a pandemia da covid-19. Inicialmente, é caracterizado o Plano Nacional de Testagem do Ministério da Saúde. Posteriormente, são descritos os sistemas de sorovigilância e de tecnovigilância. Por fim, é exposto como se realizou o monitoramento da covid-19 no Brasil, por meio dos programas Monitora Covid-19 e Observatório Covid-19.

PLANO NACIONAL DE TESTAGEM DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Buscando viabilizar a testagem em massa para detecção da covid-19, o governo federal, por meio do Ministério da Saúde, lançou em 2021 o Plano Nacional de Testagem. O plano fez parte do Programa Diagnosticar para Cuidar e foi avaliado e aprimorado por meio de um projeto-piloto realizado em Brasília com a testagem de 217 voluntários (Verdêlio, 2021). Posteriormente, foi ampliado durante os anos de 2021 e 2022 para as demais cidades brasileiras (Verdêlio, 2021). Inicialmente, esse plano considerava a testagem de indivíduos sintomáticos e assintomáticos. Em fevereiro de 2022, foi lançada uma atualização, com o objetivo de promover a sua expansão incluindo a autotestagem (teste e triagem podem ser realizados pelo próprio indivíduo mediante o acesso aos kits de testagem). A estrutura do plano com base no Programa Diagnosticar para Cuidar é mostrada na Figura 1.

Figura 1 – Estrutura do Plano Nacional de Testagem



Fonte: Brasil, 2022.

O plano foi baseado em duas ações principais: 1) Confirma Covid; 2) Testa Brasil. A ação do Confirma Covid buscava a testagem de pessoas com síndrome gripal (SG) ou síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Nesse sentido, a SG considera os indivíduos com quadro respiratório agudo caracterizado por pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou distúrbios gustativos. A SRAG considera o indivíduo com SG que apresente sintomas como: dispneia/desconforto respiratório; pressão ou dor persistente no tórax; saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente; coloração azulada (cianose) dos lábios ou rosto (Brasil, 2021). Assim, percebe-se que a ação Confirma Covid focou somente em indivíduos sintomáticos com a utilização do teste molecular de RTq-PCR, que exige o diagnóstico laboratorial.

A ação Testa Brasil foi além dos indivíduos sintomáticos, considerando os indivíduos participantes ou que tiveram contato com grupos e regiões que apresentavam surtos de covid-19, incluindo os indivíduos assintomáticos. A testagem da ação Testa Brasil foi realizada por meio de testes rápidos e autoteste de antígenos.

A estratégia de atenção ou vigilância em saúde considerou três frentes distintas. A primeira foi o diagnóstico assistencial, que considerou a testagem por meio de testes rápidos de antígeno (TR-Ag) em indivíduos sintomáticos suspeitos de covid-19 (Brasil, 2022). A segunda foi a busca ativa, que considerou a testagem por meio de testes rápidos de antígeno (TR-Ag) em indivíduos participantes de surtos de covid-19, sintomáticos ou não, e para contatos de casos suspeitos ou confirmados de covid-19 (rastreamento e monitoramento de contatos) (Brasil, 2022). A terceira frente foi a triagem, que considerou a triagem de indivíduos assintomáticos e sintomáticos com TR-Ag, realizada por profissionais do Sistema Único de Saúde (SUS), principalmente para pessoas com maior risco de infecção, e a triagem com autoteste de antígeno (AT-Ag), realizada pelo próprio indivíduo (Brasil, 2022).

Essas frentes permitiram detectar indivíduos infectados com o vírus Sars-CoV-2, sintomáticos ou assintomáticos. Com base nessa detecção, foi possível recomendar o seu isolamento e reduzir a disseminação da transmissão da covid-19 no Brasil (Brasil, 2022).

A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) foi o principal fornecedor dos testes rápidos de antígenos para o Plano Nacional de Testagem (Brasil, 2022). Em 2021, por exemplo, foram fornecidos mais de sessenta milhões de testes, distribuídos rotineiramente para as secretarias estaduais de Saúde, que os encaminham para suas respectivas secretarias municipais de Saúde (Lang & Valverde, 2021). Por meio desse fornecimento, tornou-se possível a expansão da testagem em larga escala, que juntamente com a vacinação da população foi elemento-chave para a resposta à pandemia, pois ambas complementam as ações de assistência e vigilância em saúde e potencializam o monitoramento e o controle da doença no país (Brasil, 2022).

Saiba mais

Link: A última edição do Plano Nacional de Testagem pode ser consultada em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-expansao-da-testagem-para-covid-19.pdf/view>



Vídeo: A contribuição de Bio-Manguinhos para o Plano Nacional de Testagem pode ser visualizada em:

<https://www.youtube.com/watch?v=W2qRnM4LDAw&t=3s>



SOROVIGILÂNCIA

A sorovigilância é o processo que busca realizar o acompanhamento e o monitoramento da resposta imune das pessoas ao vírus Sars-CoV-2. Os mecanismos para realizar esse acompanhamento e monitoramento são os testes sorológicos que procuram identificar a presença de anticorpos contra o vírus Sars-CoV-2 no organismo dos indivíduos testados (Mavalé, 2020). Os testes sorológicos disponíveis se baseiam na ligação de antígenos aos anticorpos, com versões que podem detectar os anticorpos ou os antígenos virais (Dias *et al.*, 2020).

Existem dois tipos de testes sorológicos, que são os testes rápidos e convencionais. Os testes sorológicos rápidos mostram os resultados em menor tempo e podem ser realizados na própria unidade de coleta ou farmácias, por exemplo, enquanto os convencionais podem ser realizados apenas em laboratórios clínicos.

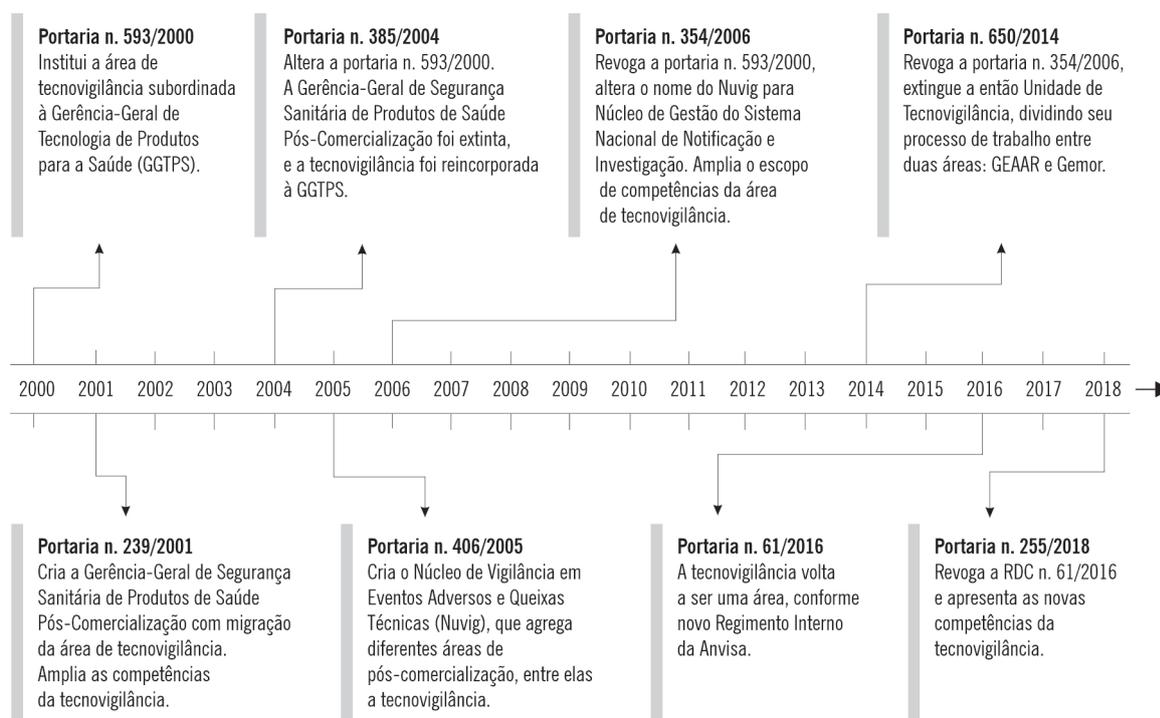
O intervalo entre a exposição viral e a capacidade dos testes em identificar os anticorpos é chamada de janela imunológica. Para a covid-19, o período médio está entre sete e dez dias (Dias *et al.*, 2020). Após esse período, os testes sorológicos detectam os anticorpos do tipo IgG (imunoglobulinas de classe G) e IgM (imunoglobulinas de classe M). O IgM é a resposta inicial do organismo no início da infecção. Posteriormente à resposta inicial, em geral o IgM é substituído pelo anticorpo do tipo IgG, que é o anticorpo mais protetor e representa que a pessoa deve ter adquirido a imunidade ao vírus.

TECNOVIGILÂNCIA

Tecnovigilância é o sistema de vigilância de eventos adversos e queixas técnicas de produtos para a saúde na fase de pós-comercialização, com vistas a recomendar a adoção de medidas que garantam a proteção e a promoção da saúde da população. Assim, a tecnovigilância visa à segurança sanitária de produtos para saúde pós-comercialização (equipamentos, materiais, artigos médico-hospitalares, implantes e produtos para diagnóstico de uso *in vitro*) (Anvisa, 2022).

No Brasil, a tecnovigilância foi formalmente instituída a partir do ano 2000, ou seja, logo após a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Na Figura 2, pode-se ver a evolução da organização da tecnovigilância por meio de portarias estabelecidas no âmbito federal.

Figura 2 – Evolução da tecnovigilância no Brasil



Fonte: Melchior & Vicente, 2021.

No que se refere ao seu processo de trabalho, destacam-se (Anvisa, 2021):

- a utilização do Sistema de Notificações para a Vigilância Sanitária, que é um sistema de informações que permite que todos os entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária tenham acesso em tempo real à notificação de eventos adversos e de queixas técnicas;
- a publicação das ações de campo no *site* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>), em forma de alertas de tecnovigilância;
- a regulamentação da tecnovigilância aplicável à empresa detentora do registro do produto;
- o compartilhamento oportuno das notificações com as empresas detentoras do registro do produto *reclamado*, de modo que essas empresas possam desencadear e registrar no próprio Sistema de Notificações para a Vigilância Sanitária os principais achados do processo investigativo.

Especificamente em relação à pandemia da covid-19, três portarias nortearam as ações da tecnovigilância, que são a RDC n. 356/2020, alterada pela RDC n. 379/2020, e a RDC n. 448/2020 (Brasil, 2020a, 2020b, 2020c). Essas portarias determinaram, entre outras situações particulares, que a fabricação e a importação de equipamentos de proteção individual e dispositivos médicos fossem excepcional e temporariamente dispensadas de autorização de funcionamento de empresa e de notificação à Anvisa, bem como de outras autorizações sanitárias (Brasil, 2020a, 2020b, 2020c; Voos, 2021). Essas flexibilizações foram importantes, pois ajudaram a agilizar o processo de aquisição e obtenção de recursos para enfrentar a pandemia.

Saiba mais

Link: As resoluções que guiaram o processo de tecnovigilância no Brasil durante a pandemia podem ser consultadas em:



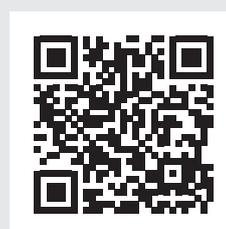
Vídeo: O lançamento do *Manual de Tecnovigilância* pode ser visualizado em:



Vídeo: O processo de tecnovigilância na análise de eventos adversos pode ser visualizado em:



Vídeo: Mais esclarecimentos sobre o ambiente virtual de aprendizagem em vigilância sanitária da Anvisa podem ser obtidos e visualizados em:

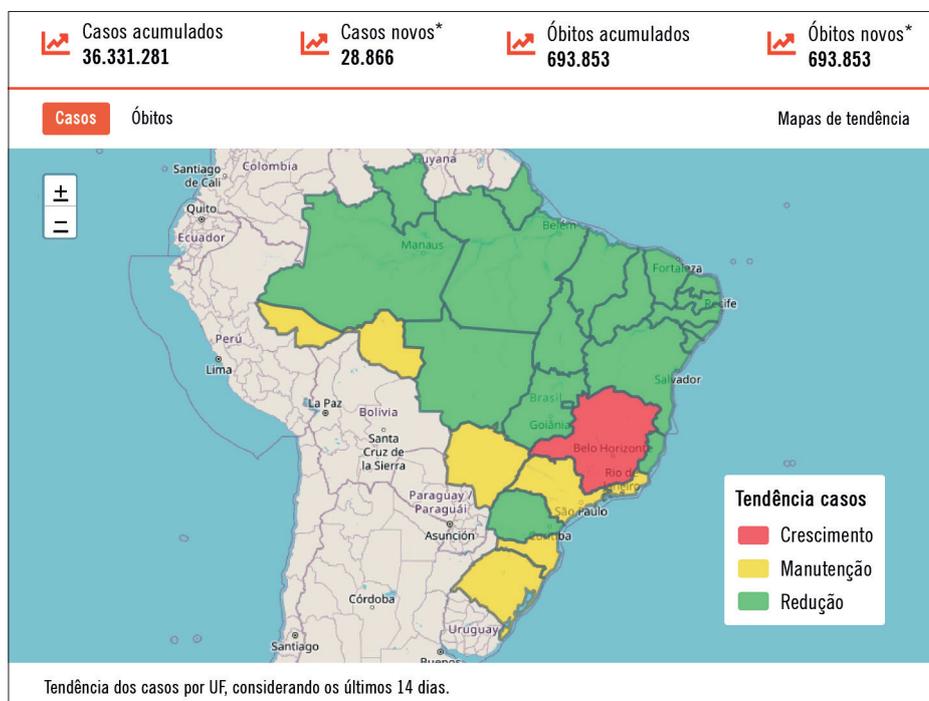


O MONITORAMENTO DA COVID-19

Duas ações de monitoramento epidemiológico da covid-19 realizadas pela Fiocruz podem ser destacadas: o Monitora Covid-19 e o Observatório Covid-19. Ambas as iniciativas foram focadas em proporcionar um panorama geral da pandemia no Brasil para apoiar o processo de governança.

O Monitora Covid-19 (Fiocruz, 2023) é um painel de dados atualizados em tempo real que proporciona uma visão ampla dos indicadores relacionados à evolução da pandemia. São considerados, por exemplo, os casos confirmados e óbitos diários e acumulados desde o início da pandemia. Com base nesses dados, foi elaborado um mapa de tendência de casos em relação à evolução da pandemia por estado brasileiro, considerando crescimento, manutenção ou redução dos casos, conforme mostrado na Figura 3.

Figura 3 – Evolução da pandemia covid-19 por estado

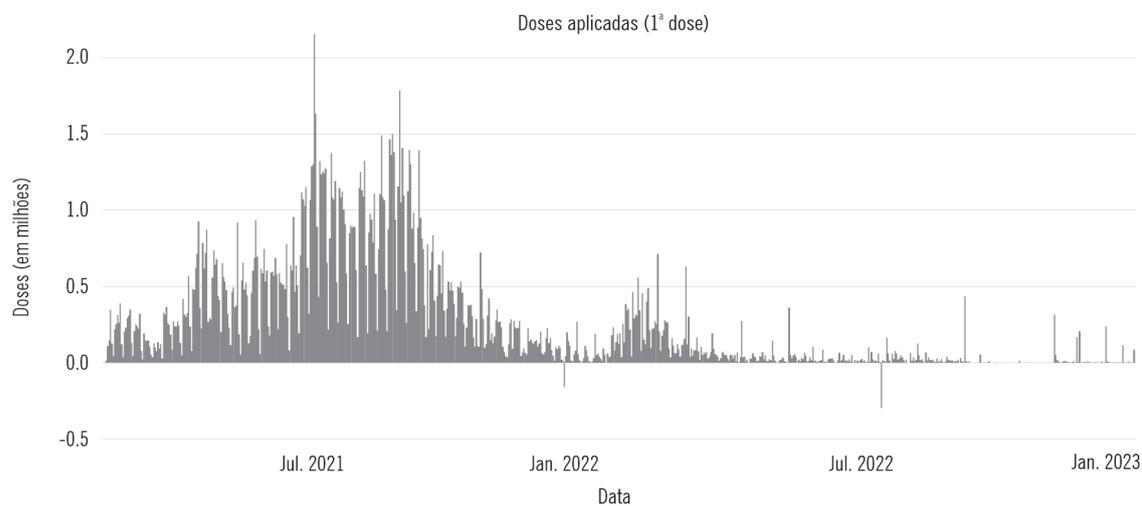
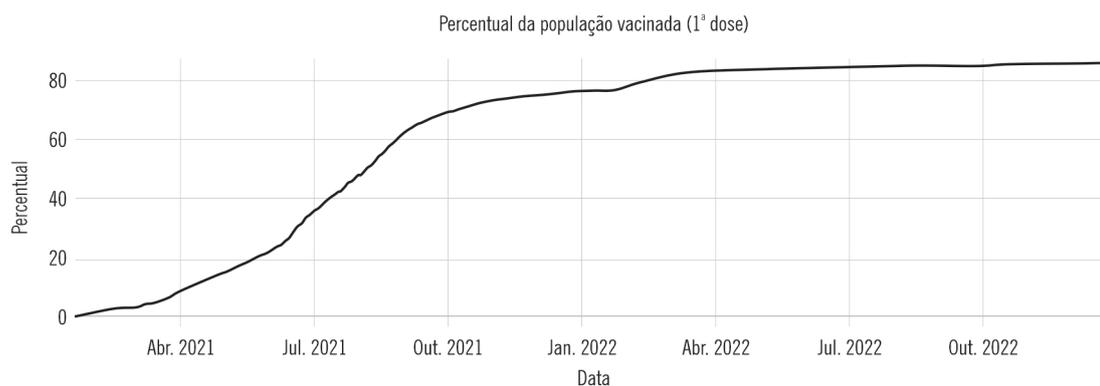
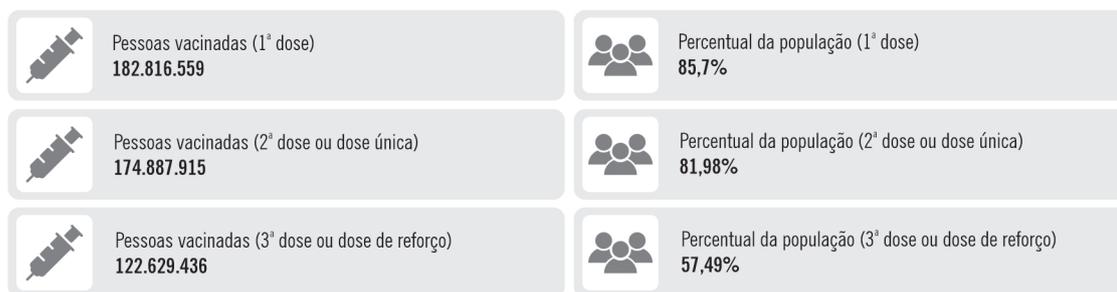


*Nota: dados de 31 de dezembro de 2022.

Fonte: Fiocruz, 2023.

O Monitora Covid-19 também mostra o mapa global da vacinação no Brasil, considerando a primeira dose, a segunda dose ou dose única e a terceira dose ou dose de reforço. Esses dados são mostrados em termos absolutos e relativos (em relação ao percentual da população) no Brasil em geral ou desagregados por estado brasileiro, por exemplo (Figura 4).

Figura 4 – Evolução da vacinação no Brasil



Nota: dados de 31 de janeiro de 2023.

Fonte: Fiocruz, 2023.

Outros indicadores controlados consideraram: 1) taxa de ocupação de leitos de unidade de tratamento intensivo (UTI) por pacientes com covid-19, mostrando o nível de alerta (baixo, médio e crítico) em relação a essa ocupação; 2) velocidade de propagação do vírus; 3) população em risco; 4) medidas de combate, como índice de permanência domiciliar e circulação de pessoas e veículos, por exemplo.

Com base nos dados coletados no Monitora Covid-19 e em outras fontes distintas, foram gerados boletins periódicos resumindo e analisando esses dados, por meio da iniciativa Observatório Covid-19, que teve como função produzir informações para ação. Seu objetivo geral foi o desenvolvimento de análises integradas, tecnologias, propostas e soluções para enfrentamento da pandemia por covid-19 pelo SUS e pela sociedade brasileira (Fiocruz, 2023).

Os grupos de pesquisa envolvidos com a produção de conhecimento do Observatório Covid-19 realizaram uma série de levantamentos durante a pandemia. Esses levantamentos foram orientados, principalmente, para públicos específicos, para mapear as medidas de controle e prevenção adotadas em instalações de saúde. Além disso, procuraram melhorar a compreensão das condições de trabalho e situação de saúde de agentes comunitários de saúde, cuidadores de idosos, enfermeiros, médicos e outros profissionais (Fiocruz, 2023). O monitoramento realizado no âmbito dessas duas iniciativas foi de extrema importância tanto para o sistema de governança da Fiocruz para o enfrentamento da covid-19 como para a sociedade como um todo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, abordaram-se as ações de vigilância para a covid-19 adotadas no Brasil. Inicialmente foi exposto o Plano Nacional de Testagem do Ministério da Saúde, que juntamente com a vacinação da população permitiu que o Brasil minimizasse os efeitos causados pela pandemia. Em seguida, a sorovigilância e a tecnovigilância foram caracterizadas, destacando-se a sua importância no processo de avaliação e acompanhamento da efetividade das imunizações realizadas contra o vírus Sars-CoV-2, que é causador da covid-19.

Por fim, mostraram-se duas ações de monitoramento epidemiológico da covid-19 realizadas pela Fiocruz. O Monitora Covid-19 propiciou uma visão global dos indicadores relacionados à pandemia, o que contribuiu para nortear ações de governança e controle; e o Observatório Covid-19 proporcionou informações que orientaram ações práticas em termos de propostas e soluções para o enfrentamento da pandemia.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Manual de Tecnovigilância: uma abordagem sob a ótica da vigilância sanitária*. Brasília: Anvisa, 2021. Disponível em: <www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/tecnovigilancia/manual-tecnovigilancia-2021-v4.pdf/@@download/file/MANUAL-TECNOVIGILANCIA-2021-v4.pdf>. Acesso em: 5 jan. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Tecnovigilância. Disponível em: <www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/tecnovigilancia>. Acesso em: 28 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Plano Nacional de Expansão da Testagem para Covid-19 – PNE-Teste*. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-expansao-da-testagem-para-covid-19.pdf/view>. Acesso em: 5 jan. 2023.

BRASIL. Resolução – RDC n. 356, de 23 mar. 2020. Dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a fabricação, importação e aquisição de dispositivos médicos identificados como prioritários para uso em serviços de saúde, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao Sars-CoV-2. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2020a. Disponível em: <www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-356-de-23-de-marco-de-2020-249317437>. Acesso em: 9 jan. 2023.

BRASIL. Resolução – RDC n. 379, de 30 abr. 2020. Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n. 356, de 23 de março de 2020, que dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a fabricação, importação e aquisição de dispositivos médicos identificados como prioritários para uso em serviços de saúde, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao Sars-CoV-2. *Diário Oficial*

da União, Brasília, 2020b. Disponível em: <www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-379-de-30-de-abril-de-2020-254764712>. Acesso em: 9 jan. 2023.

BRASIL. Resolução – RDC n. 448, de 15 dez. 2020. Dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a fabricação, importação e comercialização de equipamentos de proteção individual identificados como prioritários para uso em serviços de saúde, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao Sars-CoV-2. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2020c. Disponível em: <www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-448-de-15-de-dezembro-de-2020-294648890>. Acesso em: 9 jan. 2023.

BRASIL.Ministério da Saúde. Saiba como é feita a definição de casos suspeitos de Covid-19 no Brasil, 2021. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/artigos/definicao-e-casos-suspeitos#:~:text=Caso%20de%20SG%20ou%20Srag,aguda%20sem%20outra%20causa%20pregressa.&text=Caso%20de%20SG%20ou%20Srag%20com%20hist%C3%B3rico%20de%20contato%20pr%C3%B3ximo, caso%20confirmado%20para%20covid-19>. Acesso em: 6 jan. 2023.

DIAS, V. M. C. H. *et al.* Testes sorológicos para covid-19: interpretação e aplicações práticas. *Journal of Infectious Control*, 9(2): 90-101, 2020.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Monitora Covid-19. Disponível em: <<https://bigdata-covid19.icict.fiocruz.br/>>. Acesso em: 5 jan. 2023.

LANG, P & VALVERDE, R. Fiocruz vai produzir 60 milhões de testes de antígeno para o SUS. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 4 ago. 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-vai-produzir-60-milhoes-de-testes-de-antigeno-para-o-sus>>. Acesso em: 13 fev. 2022.

MAVALÉ, M. Testes para a covid-19: como são e quando devem ser feitos. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 6 jul. 2020. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/testes-para-covid-19-como-sao-e-quando-devem-ser-feitos>>. Acesso em: 7 jan. 2023.

MELCHIOR, S. & VICENTE, M. Histórico e organização da tecnovigilância no Brasil. In: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Manual de Tecnovigilância: uma abordagem sob a ótica da vigilância sanitária*. Brasília: Anvisa, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/tecnovigilancia/manual-tecnovigilancia-2021-v4.pdf/@@download/file/MANUAL-TECNOVIGILANCIA-2021-v4.pdf>>. Acesso em: 5 jan. 2023.

VERDÉLIO, A. Covid-19: governo lança plano de testagem em seis cidades brasileiras. *Agência Brasil*, Rio de Janeiro, 17 set. 2021. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-09/covid-19-governo-lanca-plano-de-testagem-em-seis-cidades-brasileiras>>. Acesso em: 6 jan. 2023.

VOOS, F. Bases legais e técnicas da vigilância sanitária de dispositivos médicos. In: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Manual de Tecnovigilância: uma abordagem sob a ótica da vigilância sanitária*. Brasília: Anvisa, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/tecnovigilancia/manual-tecnovigilancia-2021-v4.pdf/@@download/file/MANUAL-TECNOVIGILANCIA-2021-v4.pdf>>. Acesso em: 5 jan. 2023.

Neste capítulo, abordam-se as principais iniciativas relacionadas à frente de testes para diagnóstico conduzidas por Bio-Manguinhos/Fiocruz no combate à pandemia da covid-19. Inicia-se com a apresentação da testagem como uma importante estratégia de enfrentamento do novo coronavírus, avançando-se pela caracterização das principais tecnologias de testagem, com destaque para os testes moleculares, testes rápidos de antígeno e testes rápidos de anticorpos. Descrevem-se as mais importantes iniciativas de Bio-Manguinhos/Fiocruz associadas a cada uma dessas tecnologias. Por fim, apontam-se direcionamentos futuros quanto à detecção de anticorpos neutralizantes e seu papel na emergente vigilância imunológica.

TESTAGEM E TIPOS DE TESTE PARA DIAGNÓSTICO

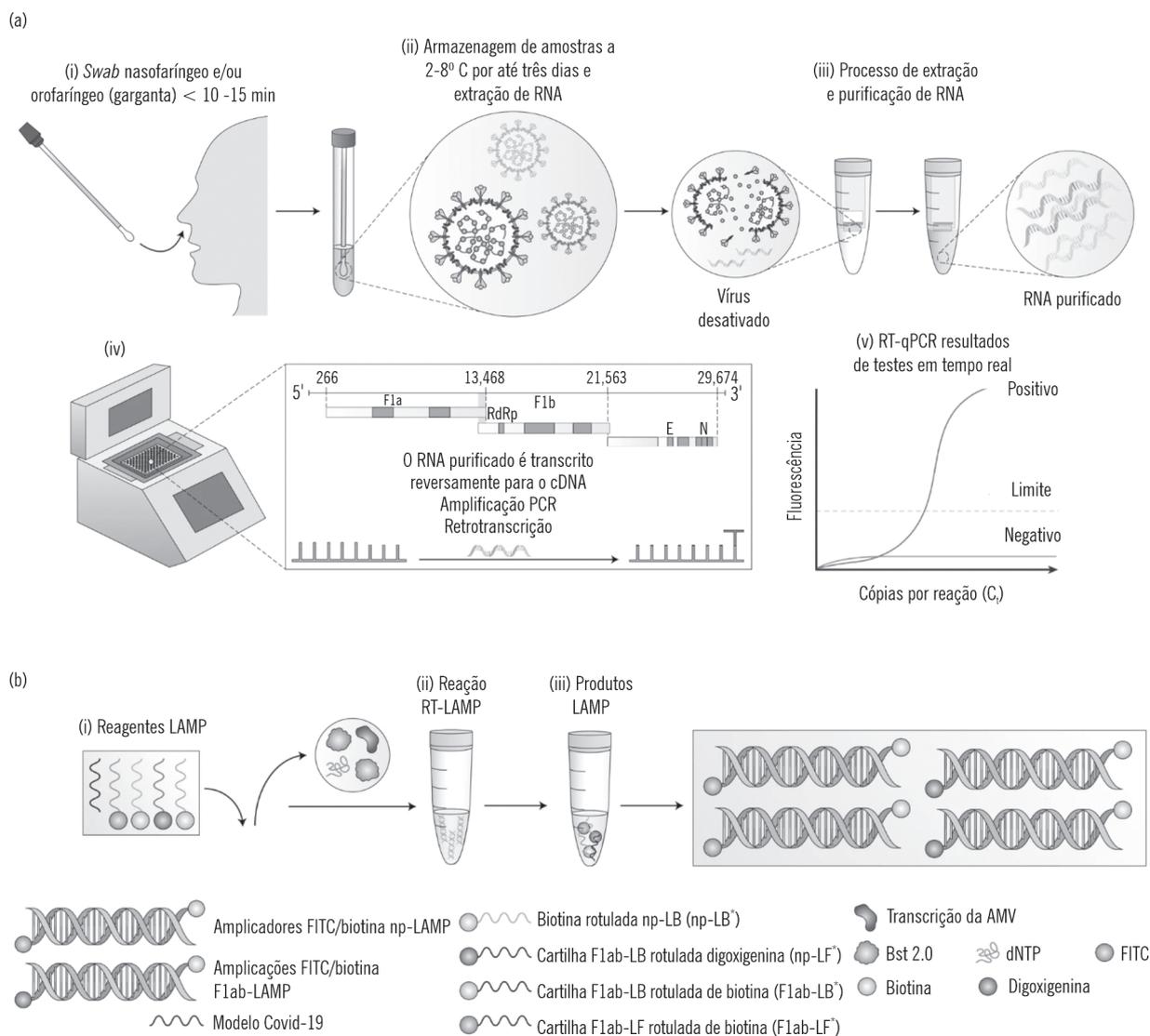
Os desafios impostos pela pandemia do novo coronavírus (Sars-CoV-2) exigiram ações estratégicas e ágeis para prevenção e controle da transmissão e disseminação do vírus (Krieger, Cuber & Reinert, 2021). A testagem fez parte da primeira linha de defesa contra a covid-19 no mundo e no Brasil, permitindo não apenas a rápida identificação e o isolamento dos infectados como também o rastreamento de contactantes e a identificação de pessoas assintomáticas, possibilitando o acompanhamento clínico de indivíduos positivos e a redução da transmissão viral na comunidade (Mercer & Salit, 2021). No caso da covid-19, existem dois tipos de teste para diagnóstico: testes moleculares e testes rápidos.

Os testes moleculares utilizam métodos de amplificação do ácido nucleico (NAAT, do inglês *nucleic acid amplification techniques*), como RT-PCR¹ e RT-LAMP,² para detectar a presença de RNA viral em amostras de pacientes extraídas das vias respiratórias (Figura 1).

¹ Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), do inglês *reverse transcription polymerase chain reaction*.

² Amplificação isotérmica mediada por *loop* (RT-LAMP), do inglês *loop-mediated isothermal amplification*.

Figura 1 – Teste molecular: a) RT-PCR; b) RT-LAMP



Fonte: adaptado de Kevadiya *et al.*, 2021.

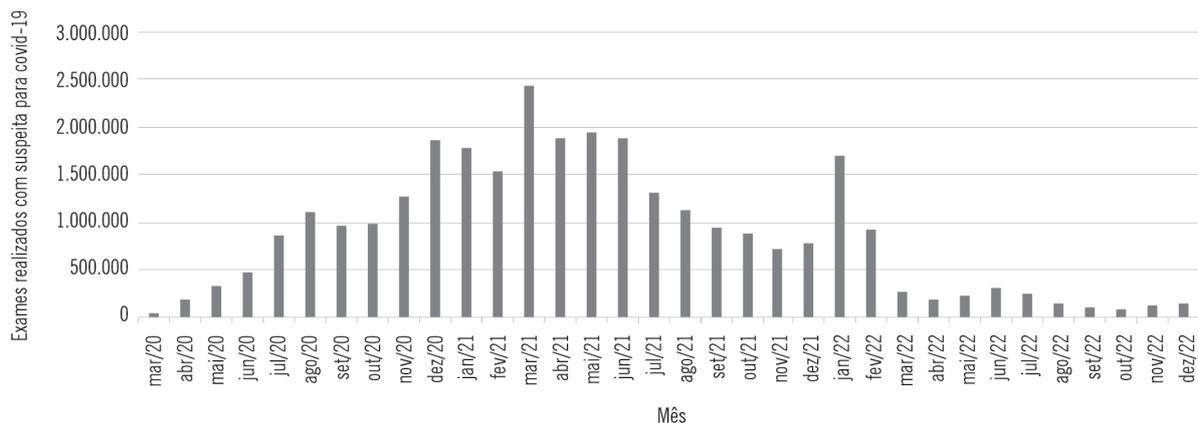
Os testes moleculares tiveram papel fundamental na testagem para covid-19, porque foram rapidamente desenvolvidos e estavam disponíveis logo nas primeiras semanas da pandemia (WHO, 2020). No entanto, o controle da doença exigiu o escalonamento dos serviços de testagem, assim como a descentralização no acesso aos testes – estratégia realizada com sucesso em países como Coreia do Sul, Cingapura e Nova Zelândia (New Zealand, 2022).

Em outros países, ao contrário, essa exigência não se tornou realidade, porque os testes moleculares requerem infraestrutura laboratorial sofisticada, múltiplos reagentes, sistemas de referência de amostras e equipe especializada, recursos nem sempre disponíveis, particularmente em países de média e baixa rendas (WHO, 2020). Além disso, outros fatores como as longas distâncias entre os centros de coleta e processamento, cobertura

laboratorial limitada e longos tempos de execução dos testes fizeram com que o processo de testagem utilizando a tecnologia molecular, embora fundamental, não avançasse no ritmo que a pandemia impunha (WHO, 2020).

No início da pandemia no Brasil, a demanda era superior a sessenta mil testes moleculares por dia, acima da capacidade instalada de dois a três mil testes diários dos laboratórios públicos centrais brasileiros (Lacens). Após ações coordenadas por Bio-Manguinhos/Fiocruz, como o escalonamento da produção de kits para diagnóstico laboratorial e a implementação de centrais analíticas, a capacidade de testagem subiu para aproximadamente oitenta mil testes por dia no auge da pandemia (Figura 2), ainda aquém do que era necessário na época.

Figura 2 – Capacidade de testagem no Brasil

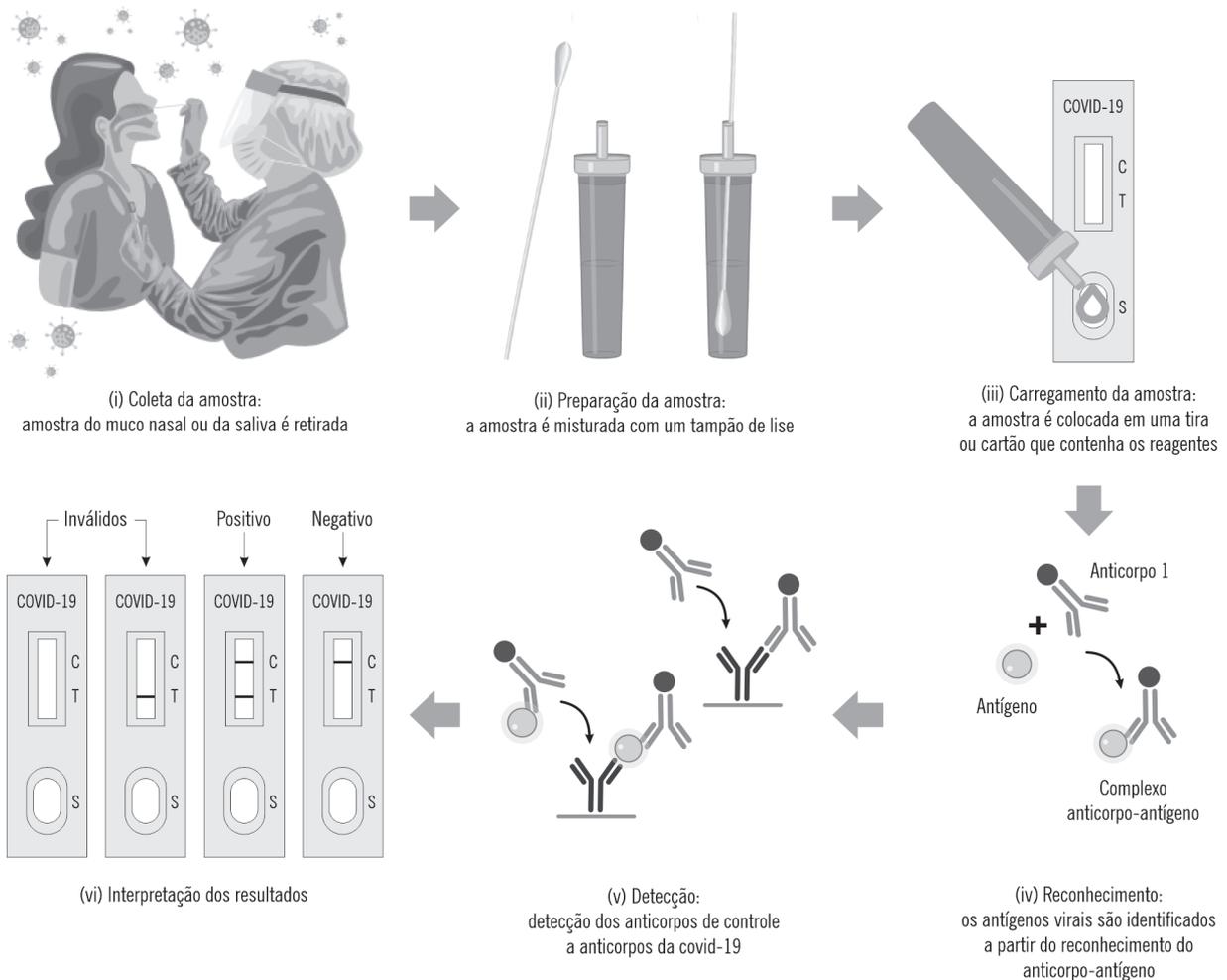


Fonte: adaptado de Brasil, 2023.

Apesar da dificuldade de obtê-los, dados precisos e em tempo real sobre testagem e vigilância são vitais para responder adequadamente a emergências de saúde pública (Mercer & Salit, 2021), motivo pelo qual outras tecnologias, como os testes rápidos, foram desenvolvidas para o diagnóstico da covid-19. De mais fácil uso e com menor tempo de processamento, os testes rápidos permitem sua utilização no ponto de coleta, eliminando assim a necessidade de processos logísticos e infraestrutura laboratorial sofisticada. Os testes rápidos podem ser de dois tipos: testes de antígenos e testes de anticorpos.

Os testes rápidos de antígenos detectam diretamente proteínas do nucleocapsídeo do vírus Sars-CoV-2, encontradas em grandes concentrações nas secreções respiratórias. Assim como os testes moleculares, os testes de antígeno são úteis para detectar a infecção ativa pela covid-19. Na maioria deles, uma amostra de saliva ou secreção nasal é recolhida por uma espécie de cotonete (*swab*). A amostra é então diluída num líquido especial, conhecido como tampão de lise, e posteriormente exposta a um reagente químico. Após 15 minutos do início da reação, é possível detectar a presença ou não do vírus, conforme ilustra a Figura 3.

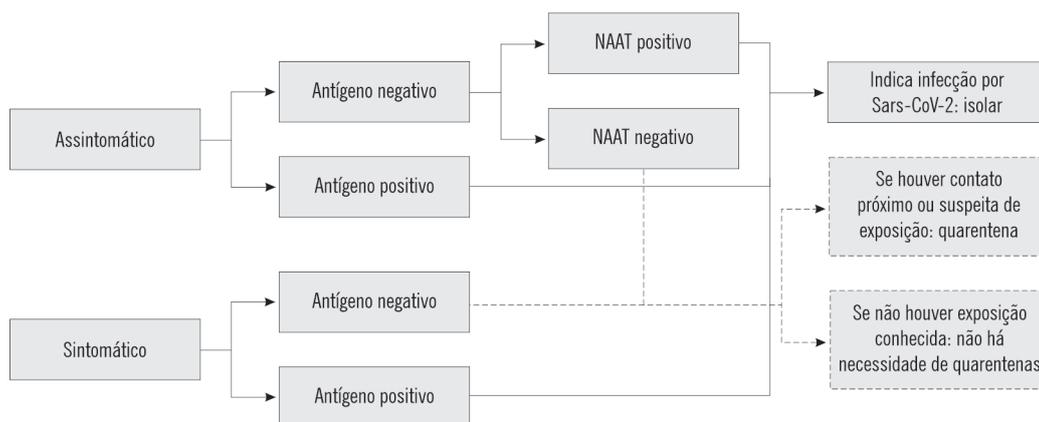
Figura 3 – Teste rápido de antígeno



Fonte: elaborado pelos autores com base em Suthini, 2021, e Xu *et al.*, 2022, utilizando elementos do Canva.com, 2023.

A precisão dos testes rápidos de antígeno depende de vários fatores, os quais incluem (WHO, 2020): o tempo desde o início da infecção; a concentração de vírus na amostra; a qualidade de processamento da amostra; e o tipo de formulação do reagente. Os testes são frequentemente positivos quando as cargas virais são mais elevadas, tipicamente de um a três dias antes do início dos sintomas e durante os primeiros cinco a sete dias após o início dos sintomas. À medida que o paciente elimina a infecção e a carga viral se reduz, os testes tendem a apresentar resultados negativos (WHO, 2020). No entanto, quando as cargas virais se encontram inferiores ao limite de detecção (normalmente no limiar de <math><30-35</math> do ciclo PCR), os testes rápidos de antígenos podem retornar resultados falsos negativos, o que, conseqüentemente, não exclui a possibilidade de uma infecção por covid-19 (Mercer & Salit, 2021). Nessa situação, a repetição do teste de antígeno ou, preferencialmente, a realização de testes confirmatórios utilizando a tecnologia molecular, em particular nos casos sintomáticos, é aconselhada, conforme ilustra a Figura 4.

Figura 4 – Lógica de testagem em contextos comunitários



Fonte: adaptado de CDC, 2021.

Além disso, os resultados negativos dos testes de antígeno não devem ser utilizados como referência para a liberação de casos sintomáticos ou assintomáticos em quarentena. No entanto, resultados positivos em casos assintomáticos podem ser úteis para ampliar rapidamente os esforços de rastreamento de contactantes (WHO, 2020). Para os testes de antígeno que satisfazem os critérios mínimos de desempenho estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), resultados positivos indicam infecção por Sars-CoV-2 quando utilizados em contextos em que o vírus é comum. Mais informações sobre como interpretar corretamente os resultados dos testes podem ser encontradas no endereço eletrônico a seguir (WHO, 2020).

Saiba mais

Organização Mundial da Saúde – *Sars-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic tests: an implementation guide*

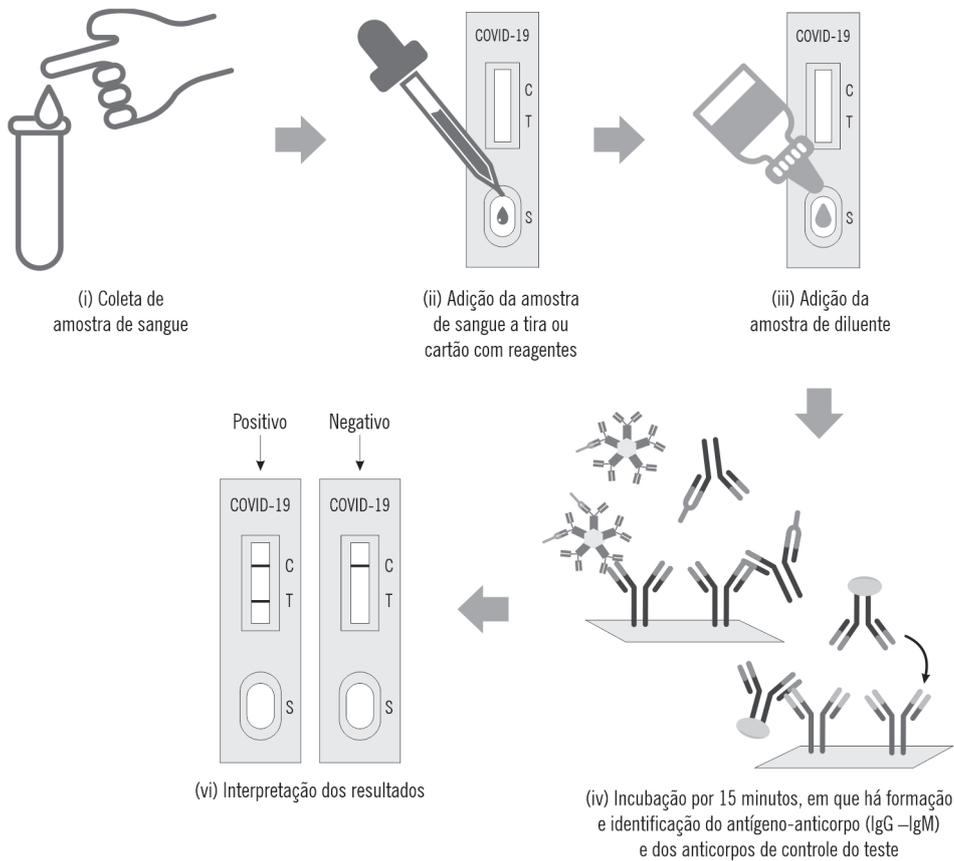
<https://www.who.int/publications/item/9789240017740>



Os testes rápidos de anticorpos, por sua vez, detectam a presença de anticorpos produzidos em decorrência do contato com o vírus; no caso da covid-19, o Sars-CoV-2. Esse tipo de teste é importante não somente para avaliar a resposta imune do paciente, mas também para mapear a circulação do vírus e, conseqüentemente, estimar o nível de exposição da população (Magscan, 2021). Os testes de anticorpos são realizados com base em amostras de sangue, conforme ilustrado na Figura 5. A tecnologia empregada é a imunocromatografia, que por meio de uma reação química entre antígenos e anticorpos identifica a presença, ou não, de anticorpos no organismo do paciente (Magscan, 2021). Os anticorpos podem ser de dois tipos: imunoglobulinas de classe M (IgM) ou de classe G (IgG). Os anticorpos IgM estão relacionados a infecções recentes, uma vez que se trata dos primeiros a serem produzidos pelo sistema imunológico. Embora não se desenvolvam em cerca de 20% dos indivíduos

infectados com o Sars-CoV-2, sua presença sinaliza que o paciente ainda possui o vírus. Os anticorpos IgG, ao contrário, são produzidos posteriormente. Eles indicam que a infecção ocorreu há algum tempo e que, portanto, o organismo está potencialmente imune ao novo coronavírus (Magscan, 2021).

Figura 5 – Teste rápido de anticorpos



Fonte: elaborado pelos autores com base em Kirkpatrick *et al.*, 2020, e Augustine *et al.*, 2020, com elementos do Canva.com, 2023.

Diferentemente dos testes moleculares, os testes rápidos de anticorpos podem ser processados no local de coleta, com apresentação dos resultados em até trinta minutos. Os resultados desse tipo são bastante precisos, quando executados entre 15 e 21 dias após a infecção (Deeks *et al.*, 2020). Como a compreensão das respostas de anticorpos ao Sars-CoV-2 ainda é recente, a OMS recomenda que os testes de detecção de anticorpos não sejam utilizados para determinar infecções clinicamente ativas ou para fins de rastreamento de contato (WHO, 2020). Além disso, a interpretação dos resultados deve ser realizada por um especialista, uma vez que depende de fatores como tempo de infecção, morbidade clínica, contexto epidemiológico, tipo de teste e método de validação utilizado (WHO, 2020). Por fim, o significado clínico de um teste positivo de anticorpos ainda está sendo investigado. Nesse sentido, a presença de anticorpos que se liguem ao Sars-CoV-2 não lhes confere propriedade neutralizante ou indica imunidade protetora. No entanto, pode ser útil para estudos de sorovigilância que apoiem avaliações retrospectivas ou investigações de surtos em andamento (WHO, 2020). Na Tabela 1, apresenta-se uma síntese das vantagens e desvantagens das tecnologias de detecção do vírus Sars-CoV-2.

Tabela 1 – Vantagens e desvantagens das tecnologias de teste para o Sars-CoV-2

Tipo de teste	Vantagens	Desvantagens
Teste molecular (RT-PCR)	<ul style="list-style-type: none"> • Detecta infecção ativa de Sars-CoV-2 • Alta sensibilidade e especificidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo de resposta de horas até dias • Necessidade de mão de obra intensiva • Requer infraestrutura laboratorial e equipe qualificada • Maior custo que os testes rápidos
Teste molecular (RT-LAMP)	<ul style="list-style-type: none"> • Detecta infecção ativa de Sars-CoV-2 • Não necessita de estrutura laboratorial sofisticada • Resultados rápidos (até duas horas) • Menor custo que os testes moleculares do tipo RT-PCR 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade e especificidade variáveis, geralmente inferiores aos testes moleculares do tipo RT-PCR
Teste rápido de antígeno	<ul style="list-style-type: none"> • Detecta infecção ativa de Sars-CoV-2 • Pode ser processado no local de coleta, não necessitando de infraestrutura laboratorial • Fácil de utilizar • Resultados rápidos (entre 15 e trinta minutos), possibilitando a implementação de medidas rápidas de controle, incluindo o rastreamento de contatos • Menor custo que os testes moleculares (ex.: RT-PCR) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade e especificidade variáveis, geralmente inferiores aos testes moleculares • Menor sensibilidade significa que os valores negativos previstos são inferiores aos testes moleculares, especialmente em ambientes com alta prevalência do Sars-CoV-2 • Necessidade de testes moleculares confirmatórios em casos positivos constatados em contextos de baixa prevalência do Sars-CoV-2 e em casos negativos constatados em contextos de alta prevalência do vírus • Resultados negativos não podem ser utilizados como referência para liberar pacientes da quarentena
Teste rápido de anticorpos	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser utilizado para detectar infecção anterior com o Sars-CoV-2 • Pode ser processado no local de coleta ou utilizado em laboratórios de alta taxa de processamento • Fácil de utilizar • Resultados rápidos (entre 15 e trinta minutos) • Menor custo que os testes moleculares (ex.: RT-PCR) 	<ul style="list-style-type: none"> • Significado clínico de um teste positivo ainda está sob investigação • Resultados positivos não garantem a presença de anticorpos neutralizantes ou imunidade protetora • Os testes de anticorpos não devem ser utilizados para determinar infecções clinicamente ativas ou para fins de rastreamento de contato • A interpretação dos resultados depende de fatores como tempo de infecção, morbidade clínica, contexto epidemiológico, tipo de teste e método de validação utilizado

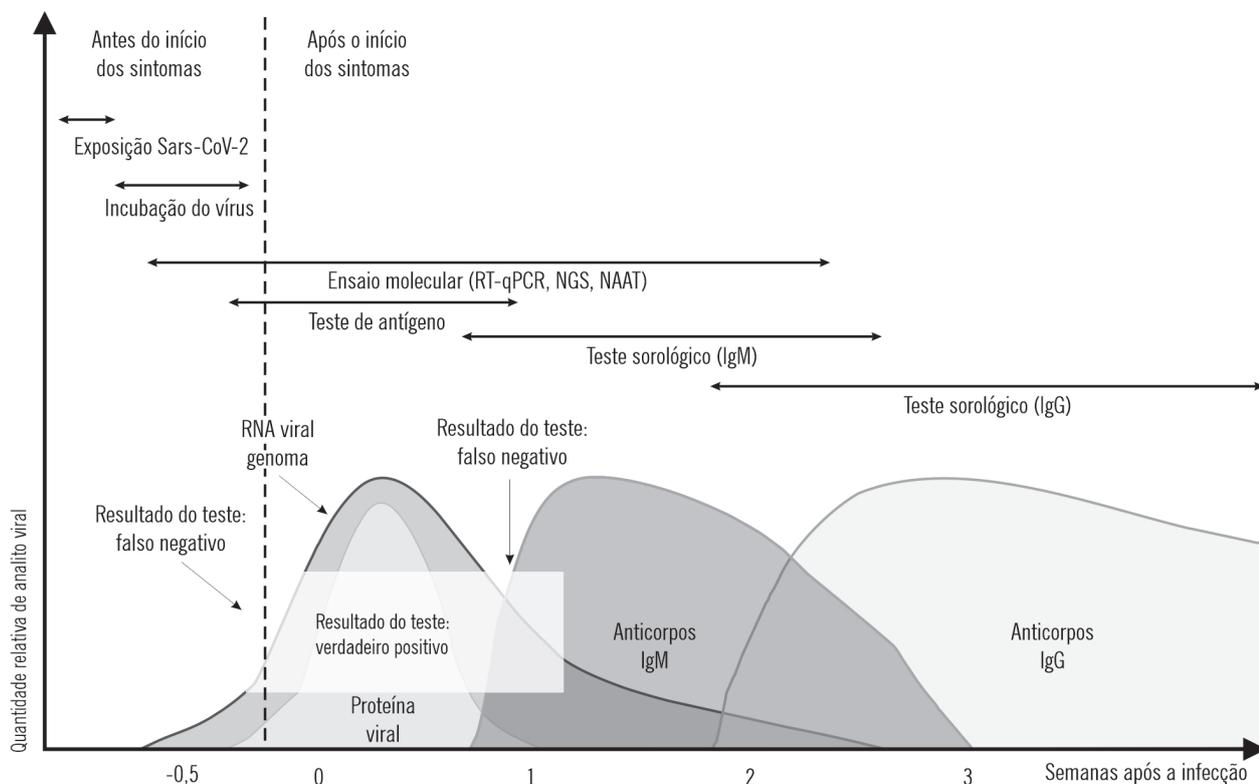
Fonte: WHO, 2020.

A tecnologia de teste a ser utilizada e sua sensibilidade analítica estão diretamente relacionadas ao desempenho técnico dos testes e à carga viral do paciente, que pode variar durante o curso da infecção, conforme indicado na Figura 6 (Krieger, Cuber & Reinert, 2021). A difusão do RNA do vírus Sars-CoV-2 (área cinza médio) aumenta rapidamente após a infecção, atinge seu máximo na apresentação dos sintomas e em seguida se reduz gradualmente. Os níveis de proteínas virais (área cinza-claro) também aumentam de maneira célere, porém em uma janela mais estreita. Em resposta à infecção, o corpo produz anticorpos IgM (área cinza-escuro) e IgG (área branca), que persistem por semanas ou meses.

Em relação ao diagnóstico, o RNA do Sars-CoV-2 pode ser detectado por testes moleculares, como RT-PCR, antes do desenvolvimento dos sintomas. No período de infecção, as proteínas virais são facilmente detectadas por meio dos testes rápidos de antígenos. Os testes de anticorpos, por sua vez, podem detectar IgG e IgM reativos, que indicam infecção passada com Sars-CoV-2.

A sensibilidade do ensaio depende tanto dos aspectos de desempenho técnico quanto da carga viral. Um teste pode não detectar RNA viral em indivíduos infectados (falso negativo) ou, alternativamente, pode detectar RNA viral persistente em indivíduos que não estejam mais com o vírus (falso positivo), o que demonstra que a positividade dos testes não se correlaciona perfeitamente com a infeciosidade. Cabe salientar também que a duração relativa da detecção e da abundância de analitos difere consideravelmente entre os indivíduos.

Figura 6 – Dinâmica de infecção da covid-19 e tecnologias de testagem



Fonte: elaborado pelos autores com base em Mercer & Salit, 2021, e Sethuraman, Jeremiah & Ryo, 2020.

Saiba mais

Vídeo: Desde o desenvolvimento de testes moleculares para a detecção da covid-19 até a inauguração das unidades de apoio ao diagnóstico, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) vem atuando estrategicamente para prestar suporte aos laboratórios centrais de saúde pública.



<https://www.youtube.com/watch?v=W2qRnM4LDAw>

TESTES MOLECULARES PARA DIAGNÓSTICO DA COVID-19 EM BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

Há mais de uma década, Bio-Manguinhos/Fiocruz vem desenvolvendo e produzindo testes moleculares para diversos alvos. Dentre eles, destaca-se o teste NAT HIV/HCV/HBV, utilizado no processo de triagem de bolsas de sangue nos hemocentros de todo o país. Com alta sensibilidade para detecção do genoma viral do HIV (vírus da imunodeficiência humana), do HCV (vírus da hepatite C) e do HBV (vírus da hepatite B), o teste NAT HIV/HCV/HBV é capaz de detectar a presença desses agentes patogênicos no plasma sanguíneo num período que antecede a produção de anticorpos pelo organismo, conhecido como janela imunológica. Comparado aos testes sorológicos, o teste NAT HIV/HCV/HBV possibilita uma redução no tempo de detecção do HIV, do HBV e do HCV de 21, sessenta e setenta dias, respectivamente, para até 12 dias após a exposição (Fiocruz, 2022a). Além do desenvolvimento e da produção, o instituto é responsável pela gestão dos testes moleculares e sua distribuição aos 14 hemocentros do país, que em conjunto somam mais de quarenta milhões de bolsas de sangue testadas com a tecnologia desenvolvida por Bio-Manguinhos/Fiocruz.

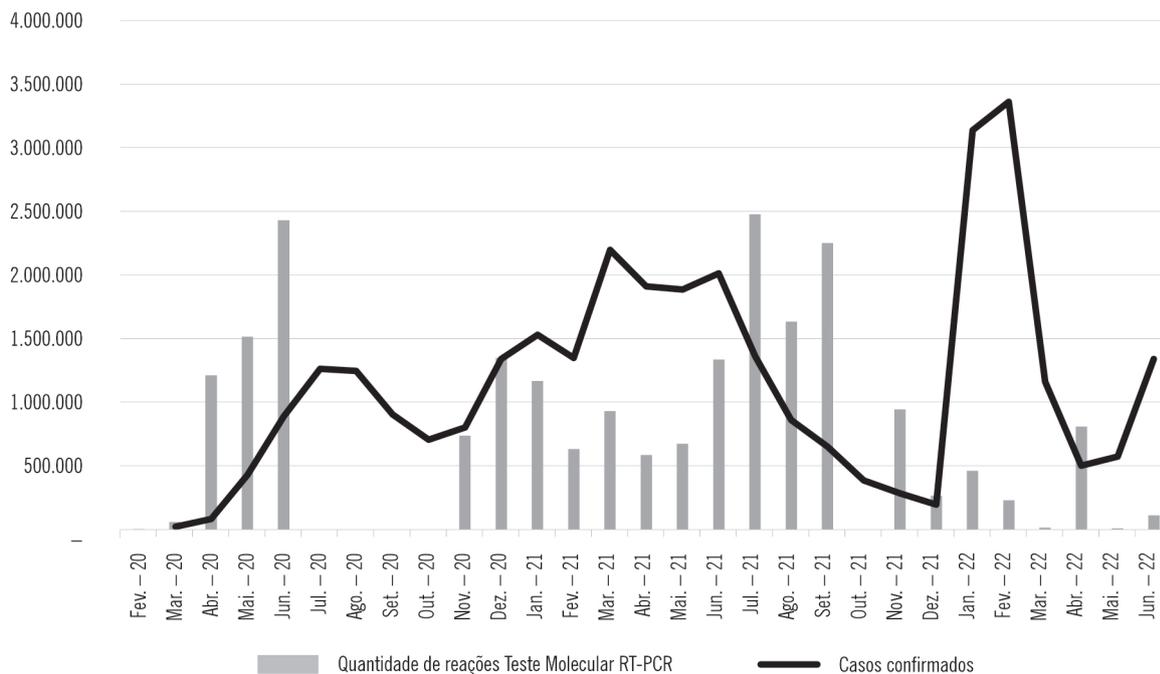
O conhecimento acumulado ao longo de mais de dez anos de pesquisa, desenvolvimento e produção de testes moleculares, combinado com a experiência recente na instanciação desse tipo de teste para o diagnóstico de doenças respiratórias, como a influenza, possibilitou a Bio-Manguinhos/Fiocruz responder rapidamente à covid-19. No início de janeiro de 2020, ao perceber a difusão acelerada dos casos na China (Huang *et al.*, 2020), os pesquisadores do instituto iniciaram a prospecção de informes científicos sobre a nova doença – mesmo período em que o Centro de Doenças Infecciosas de Charité, na Alemanha, e a Universidade de Hong Kong, na China, divulgaram a sequência genética do vírus Sars-CoV-2 e protocolos para a realização de seu diagnóstico laboratorial (Wang *et al.*, 2020).

Essas informações serviram de base para duas importantes iniciativas conduzidas pelo instituto. A primeira delas, em parceria com a OMS e a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), consistiu na realização de um treinamento para nove países da América Central e da América do Sul no final de janeiro de 2020. Esse treinamento tinha o objetivo de prover uma base científica e tecnológica mínima para que os países participantes pudessem iniciar as atividades de diagnóstico em seus territórios.

A segunda iniciativa, por sua vez, estava relacionada ao desenvolvimento de um teste molecular, do tipo RT-PCR, para o diagnóstico do novo coronavírus. Esse trabalho se iniciou ainda em janeiro de 2020, e aproximadamente um mês e meio depois resultou no protótipo funcional do primeiro kit de diagnóstico molecular para o vírus Sars-CoV-2 produzido por Bio-Manguinhos/Fiocruz (Fiocruz, 2020a). Embora existisse

na forma de produto, o kit ainda não era de uso comercial, uma vez que não havia sido registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). No entanto, a declaração da pandemia da covid-19 por parte da OMS e o avanço da doença no Brasil fizeram com que o Ministério da Saúde (MS) antecipasse, para março de 2020, o uso de trinta mil kits moleculares na rede de Lacens do país (Schueler, 2020). Um mês após (abril de 2020), em regime de *força-tarefa* juntamente com a Anvisa, Bio-Manguinhos/Fiocruz obteve o registro de seu primeiro kit de diagnóstico molecular para o coronavírus, o Sars-CoV-2 (EDx) (Fiocruz, 2020b). Nesse mesmo período, o instituto também desenvolveu e escalonou o sistema produtivo, saindo de uma produção de um milhão de testes moleculares por ano, considerando todo o seu portfólio no segmento, para mais de dois milhões de testes por mês destinados ao diagnóstico do Sars-CoV-2, conforme ilustrado na Figura 7.

Figura 7 – Produção de testes moleculares



Fonte: elaborado pelos autores.

Apesar de um escalonamento de produção jamais visto na história de Bio-Manguinhos/Fiocruz, na perspectiva nacional de vigilância epidemiológica, a produção de testes moleculares não foi uma restrição, mas a capacidade de testagem. Alguns fatores explicam o déficit de capacidade. Um deles é que a rede de Lacens não estava dimensionada para uma demanda, sem precedentes, como a da pandemia de covid-19. Outro é que a primeira geração de testes moleculares, incluindo o recém-registrado por Bio-Manguinhos/Fiocruz, contemplava ensaios em *single*. Isso quer dizer que para cada amostra coletada eram necessárias três reações moleculares para se obter o diagnóstico, o que reduzia basicamente em um terço a capacidade de processamento dos laboratórios. Além disso, o processamento dos testes era realizado quase que integralmente de maneira manual.

Ao entender a capacidade de testagem como uma restrição, Bio-Manguinhos/Fiocruz mais uma vez mobilizou sua estrutura e seus recursos para atender a demandas de saúde pública. Em 2019, pouco antes do surgimento dos

primeiros casos de covid-19 na China, o instituto havia iniciado um processo de modernização das plataformas de testagem de bolsas de sangue nos 14 hemocentros do país. Para tanto, Bio-Manguinhos/Fiocruz adquirira trinta plataformas automatizadas de processamento de testes moleculares, que estavam disponíveis para uso no final de março de 2020. Ao perceber que as novas plataformas poderiam ser utilizadas no diagnóstico da covid-19, o instituto iniciou uma articulação juntamente com a Fiocruz, o MS e a Coordenação de Sangue do MS para destiná-las aos Lacens com essa finalidade. A iniciativa foi aprovada; no entanto, ao avançar na sua implementação, identificou-se que os Lacens não teriam capacidade de absorver uma automação no nível que as novas plataformas impunham. Nesse momento, surgiu a possibilidade de se montarem centrais analíticas de alta capacidade de processamento de testes moleculares, as quais, posteriormente, viriam a ser reconhecidas como unidades de apoio ao diagnóstico da covid-19 (UADs). Mais uma vez com o apoio do MS, e com autorização especial da Anvisa, Bio-Manguinhos/Fiocruz seguiu em frente. No total, foram implementadas quatro UADs, duas nas unidades da Fiocruz, no Rio de Janeiro e no Ceará, uma no Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP) e outra, em parceria com o setor privado, na rede Diagnósticos da América S. A. (DASA), em São Paulo (ver capítulo 8). Ao todo, essas UADs conferiram ao país uma capacidade de processamento de 45 mil testes moleculares por dia. Quando contabilizada em conjunto com os demais Lacens e laboratórios de referência do país, a capacidade chegava a aproximadamente cinquenta mil testes/dia, ainda inferior à demanda imposta pelo contexto pandêmico. Até a publicação deste livro, mais de dez milhões de testes moleculares foram realizados pela Fiocruz.

Em abril de 2020, com o início das operações das UADs, percebeu-se que a questão central na cadeia de testagem não era ter a quantidade adequada de testes nos locais de coleta, ou ainda uma capacidade amplificada de processamento laboratorial, mas ampliar a logística das amostras dos locais de coleta até as UADs. Para superar esse desafio, Bio-Manguinhos/Fiocruz estabeleceu um Escritório de Apoio à Gestão Operacional da Cadeia de Testagem, conforme detalhado no capítulo 8. Após o estabelecimento do escritório, o fluxo logístico aparentou melhoras, conferindo estabilidade ao processo global de testagem em junho de 2020.

No que se refere aos testes moleculares, outros avanços tecnológicos possibilitaram aumentar a capacidade de testagem e ampliar o espectro de vigilância epidemiológica. O primeiro foi o desenvolvimento de uma segunda geração de testes, Sars-CoV-2 (E/RP), que passou a usar, no mesmo poço, um alvo de detecção molecular e um controle interno (Fiocruz, 2021). Com a inclusão de mais uma região gênica nos testes de segunda geração, Bio-Manguinhos/Fiocruz lançou uma terceira geração de testes multiplex de maior sensibilidade, o SC2 (E/N) (Fiocruz, 2022b). Além desses, outros dois testes quadriplex foram desenvolvidos: o 4Plex SC2/VOC, do tipo RT-PCR, que, além de detectar o vírus Sars-CoV-2 (SC2), realiza a triagem inicial de suas variantes (VOC) – alfa, beta, gama, delta e ômicron (Fiocruz, 2022c); e o teste INF A/INF B/SC2, que detecta regiões genômicas específicas de influenza A (INF A), influenza B (INF B) e do Sars-CoV-2 (SC2), além de permitir um controle interno (Fiocruz, 2022d).

Apesar dos avanços tecnológicos relacionados ao desenvolvimento e produção dos testes moleculares e à ampliação da capacidade de testagem, a coleta e o processamento dos testes continuaram sendo realizados em locais diferentes. Essa condição, moderada por restrições logísticas, manteve o *lead time* (tempo total do processo) de testagem ainda longo para contextos pandêmicos. Efeito indesejado, que em parte foi atenuado pelo desenvolvimento, produção e uso dos testes rápidos de antígeno, seguindo a lógica apresentada na Figura 4.

TESTES RÁPIDOS DE ANTÍGENO PARA COVID-19 EM BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

Após fornecer mais de 11,7 milhões de testes moleculares em agosto de 2021, Bio-Manguinhos/Fiocruz fechou um acordo com o MS para o fornecimento de sessenta milhões de testes rápidos de antígeno, os quais foram entregues ao Sistema Único de Saúde (SUS) até o final de 2021 (Lang & Valverde, 2021). Com uma sensibilidade próxima à do RT-PCR, em especial nos primeiros dias de sintomas, esse tipo de teste apresenta como vantagens rapidez no resultado, custo reduzido e pouca necessidade de recursos laboratoriais – razões pelas quais sua adoção permitiu ampliar a velocidade da testagem e conter a propagação da covid-19 em diversos países (Krieger, Cuber & Reinert, 2021). Alguns estudos mostram ainda que a velocidade de notificação é mais importante do que a sensibilidade dos testes, em particular para indivíduos assintomáticos, para os quais um dia de atraso no diagnóstico pode comprometer significativamente a eficácia de programas de triagem (Larremore *et al.*, 2021). No Brasil, assim como em outros países, os testes de rápidos de antígeno também apresentaram papel importante na estratégia de retomada segura de atividades econômicas e sociais (Krieger, Cuber & Reinert, 2021).

De acordo com a OMS, testes rápidos de antígenos que atendam aos requisitos de desempenho de sensibilidade $\geq 80\%$ e especificidade $\geq 97\%$, em comparação com o teste de RT-PCR, podem ser utilizados para diagnosticar a infecção por Sars-CoV-2 (Skitttrall *et al.*, 2021). Com base na experiência de Bio-Manguinhos/Fiocruz no desenvolvimento de anticorpos monoclonais contra proteínas virais (ver capítulo 9), foram desenvolvidos cinco modelos de testes rápidos para detecção de antígenos de Sars-CoV-2, todos com níveis de sensibilidade e especificidade superiores aos limites mínimos estabelecidos pela OMS, conforme mostrado na Tabela 2.

Tabela 2 – Parâmetros dos testes rápidos de antígeno de Bio-Manguinhos/Fiocruz

Teste	Sensibilidade	Especificidade
TR Covid-19 Ag	<ul style="list-style-type: none">• Nasofaringe = 95,5%• Nasal = 92,9%	<ul style="list-style-type: none">• Nasofaringe = 100%• Nasal = 99%
TR Sars-CoV-2 Ag	<ul style="list-style-type: none">• Nasofaringe = 96,8%• Nasal = 92,3%	<ul style="list-style-type: none">• Nasofaringe = 98,9%• Nasal = 99%
TR DPP Covid-19 Ag	<ul style="list-style-type: none">• Nasal = 90,3%	<ul style="list-style-type: none">• Nasal = 98,8%
TR Covid/INF A + B	<ul style="list-style-type: none">• Nasof. covid-19 = 87,3%• Nasof. influenza A = 92,7%• Nasof. influenza B = 100%	<ul style="list-style-type: none">• Nasof. covid-19 = 100%• Nasof. influenza A = 100%• Nasof. influenza B = 100%
TR triplo	<ul style="list-style-type: none">• Nasof. covid-19 = 91,3%• Nasof. influenza A = 100%• Nasof. influenza B = 97,7%	<ul style="list-style-type: none">• Nasof. covid-19 = 100%• Nasof. influenza A = 100%• Nasof. influenza B = 100%

Fonte: elaborado pelos autores.

Baseados na tecnologia de imunocromatografia, os três primeiros testes da Tabela 2 (ex.: TR Covid-19 Ag, TR Sars-CoV-2 Ag e TR DPP Covid-19 Ag) são de triagem única e indicados para a detecção qualitativa de antígenos do vírus Sars-CoV-2 (Fioruz, 2022e). O último deles, o teste TR DPP Covid-19 Ag, é realizado numa plataforma de duplo percurso diferenciada, uma evolução do teste rápido de fluxo lateral. Uma vantagem dessa plataforma é a possibilidade de leitura eletrônica do resultado por meio de um equipamento de pequeno porte chamado microleitor DPP. Com o uso deste equipamento, é eliminada a subjetividade de leitura e diminuída a possibilidade de erro humano, possibilitando-se o registro automático e o tratamento dos dados em computador, o que pode ser incorporado ao leitor (Fiocruz, 2022f). Os últimos dois testes da Tabela 2 também utilizam a tecnologia de imunocromatografia (ex.: TR Covid/INF A + B e TR triplo). No entanto, são indicados para a determinação rápida, qualitativa, simultânea e diferencial da presença dos antígenos Sars-CoV-2, influenza A e influenza B em amostras de *swab* nasofaríngeo humano (Fiocruz, 2022g). Até a publicação deste livro, mais de setenta milhões de testes rápidos de antígeno foram entregues ao MS.

Saiba mais

Vídeo: Bio-Manguinhos/Fiocruz desenvolveu um teste rápido do tipo PCR com a capacidade de detectar novas variantes do novo coronavírus.

<https://www.youtube.com/watch?v=HcTwLeOfdpo>



TESTES RÁPIDOS DE ANTICORPOS PARA COVID-19 EM BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

O desenvolvimento dos testes rápidos de anticorpos ocorreu paralelamente ao diagnóstico molecular, com o registro do primeiro teste rápido de anticorpos, TR Covid-19 (IgM-IgG), e o primeiro teste molecular, Sars-CoV-2 (EDx), acontecendo ambos em abril de 2020. Desenvolvido com base na experiência de mais de 17 anos de Bio-Manguinhos/Fiocruz na expressão de proteínas recombinantes e em colaboração com a Chembio Diagnostics, dos Estados Unidos, o TR Covid-19 (IgM-IgG) consiste em um teste de triagem de uso único, para detecção de anticorpos para os vírus Sars-CoV-2 em amostras de sangue total venoso, de punção digital, soro ou plasma humano. O teste se baseia na tecnologia de imunocromatografia rápida de fluxo lateral, que objetiva realizar a triagem preliminar da covid-19 em menos tempo (15 minutos) e com menor custo, detectando anticorpos do tipo IgG e IgM (Fiocruz, 2022h).

A exemplo dos testes rápidos de antígeno (ex.: TR DPP Covid-19 Ag), a plataforma de duplo percurso também foi utilizada nos testes de anticorpos, especificamente no modelo TR DPP Covid-19 IgM-IgG, apresentado na Figura 8. Além de possibilitar a leitura eletrônica do resultado em microleitor DPP, o teste de duplo percurso diferenciado permite detecção diferenciada de IgM e IgG com base na mesma amostra (Fiocruz, 2022i).

Figura 8 – Teste rápido de anticorpos TR DPP Covid-19 IgM-IgG



Fonte: vista do teste rápido de anticorpos. Foto Carlos André Lemos.

Apesar dos avanços tecnológicos em termos de produto, a utilização dos testes rápidos de detecção de antígenos não foi tão efetiva em comparação com os testes moleculares e de antígeno, porque a dinâmica de produção de anticorpos a partir da infecção da covid-19, diferentemente de outras doenças virais como sarampo, hepatite e influenza, ainda não é totalmente compreendida, o que reduz a sensibilidade e a especificidade dos testes atuais. Além disso, a interpretação dos resultados não é simples; ao contrário, requer especialistas, uma vez que depende de fatores como tempo de infecção, morbidade clínica, contexto epidemiológico, tipo de teste e método de validação utilizado (WHO, 2020).

Mesmo diante dessa limitação, a partir do segundo trimestre de 2021 Bio-Manguinhos/Fiocruz retomou as atividades de pesquisa e desenvolvimento relacionadas ao diagnóstico de anticorpos contra o Sars-CoV-2, no entanto, com o foco direcionado à detecção de anticorpos neutralizantes. Os anticorpos neutralizantes são aqueles capazes de neutralizar a ligação do vírus ao receptor da célula humana e, em consequência, impedir a infecção do organismo com o vírus Sars-CoV-2. Em razão da memória criada pelo organismo após a infecção ou vacinação, a maioria dos indivíduos que entram em contato novamente com o vírus potencialmente se recuperam sem manifestar a doença ou apresentando sintomas leves (Lima, Almeida & Kfoury, 2021).

O diagnóstico de anticorpos neutralizantes é importante, pois abre novas possibilidades em termos de vigilância, em especial a vigilância imunológica, que objetiva avaliar o impacto das modificações genéticas do vírus (variantes) na resposta pós-vacinal ou pós-infecção. O conhecimento da resposta imune, além de possibilitar

a atualização da estrutura genética das vacinas, potencializa o desenvolvimento de anticorpos monoclonais, considerados uma questão terapêutica importante. Até o momento da publicação deste livro, Bio-Manguinhos/Fiocruz não havia registrado nenhum teste rápido para a detecção de anticorpos neutralizantes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico evoluiu. A partir da primeira geração de testes moleculares, outras quatro novas gerações se desenvolveram. Além dos testes moleculares, o processo de testagem progrediu, pela implementação das UADs ou pela gestão das operações logísticas. Esta última, atenuada pelo lançamento dos testes rápidos de detecção de antígeno, que ao possibilitarem a realização do diagnóstico no local da coleta, passaram a absorver uma parte sensível da demanda de testagem. Os testes de antígenos também possibilitaram a identificação das variantes do novo coronavírus, servindo assim como uma importante ferramenta de vigilância epidemiológica. O próximo passo é avançar no diagnóstico rápido de anticorpos neutralizantes, que ao viabilizar tecnicamente a vigilância imunológica, tornará possível o desenvolvimento não só de tratamentos como também de imunizantes mais eficazes contra a covid-19.

REFERÊNCIAS

AUGUSTINE, R. *et al.* Rapid antibody-based Covid-19 mass surveillance: relevance, challenges, and prospects in a pandemic and post-pandemic world. *Journal of Clinical Medicine*, 9(10): 3.372, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Plataforma Integrada de Vigilância na Saúde, 2023. Disponível em: <<http://plataforma.saude.gov.br/coronavirus/virus-respiratorios/>>. Acesso em: 15 jan. 2023.

CANVA.COM. Site. Disponível em: <www.canva.com>. Acesso em: set. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Interim Guidance for Antigen Testing for Sars-CoV-2, 2021. Disponível em: <<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/113645>>. Acesso em: 20 dez. 2021.

DEEKS, J. J. *et al.* Antibody tests for identification of current and past infection with Sars-CoV-2. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2.020(6), 2020.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Fiocruz produzirá kits para diagnóstico do novo coronavírus. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 3 mar. 2020a. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-produzira-kits-para-diagnostico-do-novo-coronavirus>>. Acesso em: 13 fev. 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Kit molecular Sars-CoV-2 (informações e consulta de manuais). *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 11 nov. 2020b. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/reativos/testes-moleculares/novo-coronavirus-sars-cov2>. Acesso em: 1 jul. 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Kit molecular Sars-CoV-2 (E/RP). *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 22 out. 2021. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/reativos/testes-moleculares/novo-coronavirus-sars-cov2/kit-molecular-sars-cov-2-e-rp>. Acesso em: 1 jul. 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). NAT HIV/HCV/HBV. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 27 jan. 2022a. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/reativos/testes-moleculares/nat-hiv-hcv-hbv>. Acesso em: 1 jul. 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Kit Molecular SC2 (E/N). *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 25 nov. 2022b. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/reativos/testes-moleculares/kit-molecular-sc2-e-n>. Acesso em: 1 jul. 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Kit Molecular 4Plex SC2/VOC Bio-Manguinhos. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 30 jun. 2022c. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/reativos/testes-moleculares/novo-coronavirus-sars-cov2/kit-molecular-4plex-sc2-voc-bio-manguinhos>. Acesso em: 1 jul. 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Kit Molecular INFA/INFB/SC2 Bio-Manguinhos. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 25 nov. 2022d. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/reativos/testes-moleculares/novo-coronavirus-sars-cov2/kit-molecular-infa-infb-sc2>. Acesso em: 1 jul. 2022.

- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). TR Covid-19 Ag – Bio-Manguinhos. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 25 jul. 2022e. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/en-us/produtos/reativos/testes-rapidos/tr-covid-19-ag>. Acesso em: 1 jul. 2022.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). TR DPP® Covid-19 Ag - Bio-Manguinhos. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 30 jun. 2022f. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/en-us/produtos/reativos/testes-rapidos/dpp-covid19-ag>>. Acesso em: 1 jul. 2022.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). TR Covid/INF A + B. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 19 abr. 2022g. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/reativos/testes-rapidos/tr-covid-inf-a-b-bio-manguinhos-2>. Acesso em: 1 jul. 2022.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). TR Covid-19 (IgM-IgG) - Bio-Manguinhos. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 18 abr. 2022h. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/en-us/produtos/reativos/testes-rapidos/tr-covid-19-igm-igg>. Acesso em: 2 jul. 2022.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). TR DPP® Covid-19 IgM/IgG - Bio-Manguinhos. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 18 abr. 2022i. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/en-us/produtos/reativos/testes-rapidos/dpp-covid19>. Acesso em: 2 jul. 2022.
- HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, v. 395, n. 10.223, p. 497-506, 2020.
- KEVADIYA, B. D. *et al.* Diagnostics for Sars-CoV-2 infections. *Nature Materials*, 20(5): 593-605, 2021.
- KIRKPATRICK, T. *et al.* BD, BioMedomics announce launch of rapid serology test to detect exposure to Covid-19, 31 mar. 2020. Disponível em: <https://news.bd.com/2020-03-31-BD-BioMedomics-Announce-Launch-of-Rapid-Serology-Test-to-Detect-Exposure-to-COVID-19#assets_all>. Acesso em: 28 jun. 2022.
- KRIEGER, M. A.; CUBER, R. & REINERT, C. Nota técnica n. 006 / 2021 – VPPIS/Presidência/Fiocruz. Rio de Janeiro: 2021.
- LANG, P. & VALVERDE, R. Fiocruz vai produzir 60 milhões de testes de antígeno para o SUS. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 4 ago. 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-vai-produzir-60-milhoes-de-testes-de-antigeno-para-o-sus>>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- LARREMORE, D. B. *et al.* Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for Covid-19 screening. *Science Advances*, 7(1): 1-11, 2021.
- LIMA, E. J. F.; ALMEIDA, A. M. & KFOURI, R. Á. Vaccines for Covid-19 - state of the art [Vacinas para covid-19 - o estado da arte]. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 21: S21-S27, 2021.
- MAGSCAN. Covid-19: como funciona o teste de anticorpos IGG e IGM?, mar. 2021. Disponível em: <<https://magscan.com.br/blog/covid-19-como-funciona-o-teste-de-anticorpos-igg-e-igm/>>. Acesso em: 28 jun. 2022.
- MERCER, T. R. & SALIT, M. Testing at scale during the Covid-19 pandemic. *Nature Reviews Genetics*, 22(7): 415-426, 2021.
- NEW ZEALAND. Ministry of Health. Testing for Covid-19. Disponível em: <www.health.govt.nz/covid-19-novel-coronavirus/covid-19-data-and-statistics/testing-covid-19>. Acesso em: 28 jun. 2022.
- SCHUELER, P. Fiocruz já distribuiu 30 mil kits para diagnóstico do novo coronavírus. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 25 mar. 2020. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-ja-distribuiu-30-mil-kits-para-diagnostico-do-novo-coronavirus>>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- SETHURAMAN, N.; JEREMIAH, S. S. & RYO, A. Interpreting diagnostic tests for Sars-CoV-2. *Jama*, 323(22): 2.249-2.251, 2020. Disponível em: <doi: 10.1001/jama.2020.8259>. Acesso em 25 jun. 2022.
- SKITTRALL, J. P. *et al.* Diagnostic tool or screening programme? Asymptomatic testing for Sars-CoV-2 needs clear goals and protocols. *The Lancet Regional Health - Europe*, 1: 1-7, 2021.
- SUTHINI, O. P. Rapid antigen test vs rapid antibody test: what's the difference? How to do a home test kit in 30 minutes?, 26 jul. 2021. Disponível em: <<https://www.traveloka.com/en-en/explore/health/rapid-antigen-test-vs-rapid-antibody-test/88355>>. Acesso em: 28 jun. 2022.
- WANG, X. *et al.* Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for Sars-CoV-2 detection in 353 patients received tests with both specimens simultaneously. *International Journal of Infectious Diseases*, 94: 107-109, 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Sars-CoV-2 Antigen-Detecting Rapid Diagnostic Tests: an implementation guide*. Geneva: WHO, 2020.
- XU, J. *et al.* Rapid antigen diagnostics as frontline testing in the Covid-19 Pandemic. *Small Science*, 2(8): 2200009, 2022.

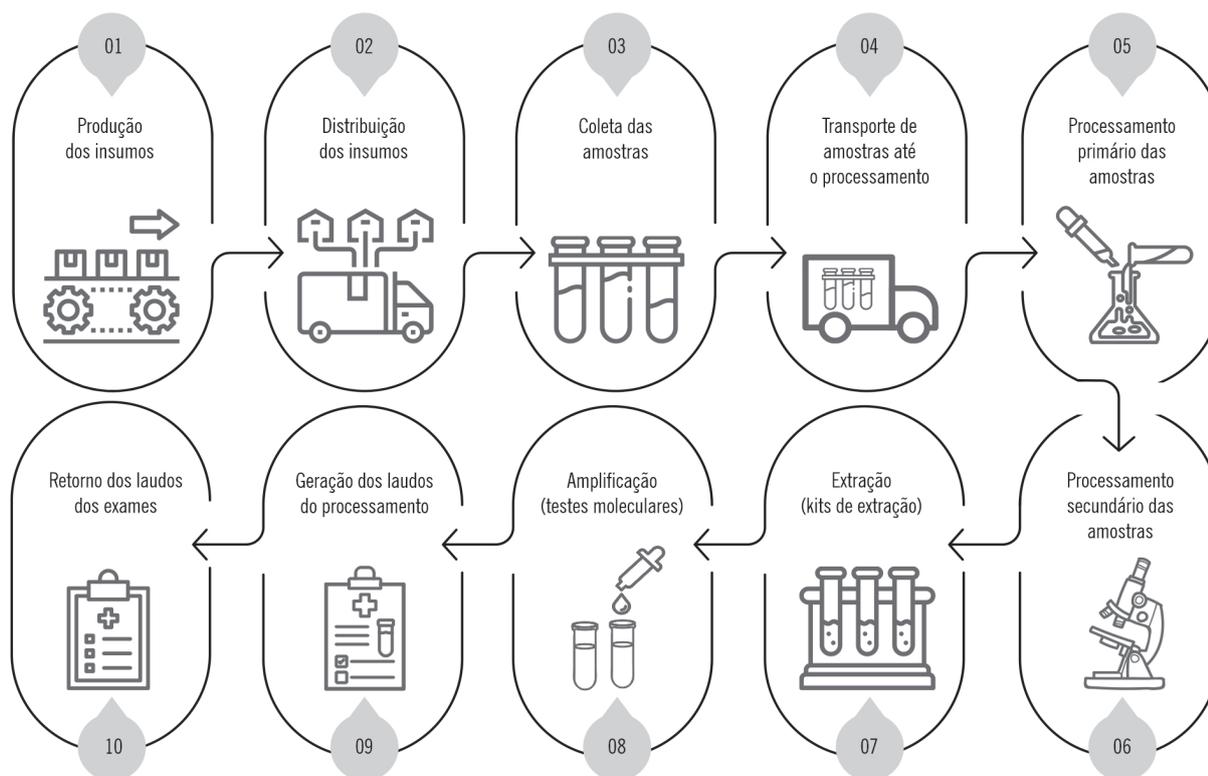
Neste capítulo, abordam-se as principais iniciativas e os desafios enfrentados por Bio-Manguinhos/Fiocruz no que diz respeito ao processamento dos testes para diagnóstico molecular da covid-19. Inicia-se com a apresentação da necessidade de ampliação da capacidade de testagem da Rede de Laboratórios Centrais de Saúde Pública do Brasil, avançando-se pela criação das unidades de apoio ao diagnóstico como uma alternativa para escalonar a capacidade de testagem. Descrevem-se os desafios encontrados na criação das unidades, bem como aponta-se o transporte das amostras como a principal restrição da cadeia de testagem. Por fim, demonstra-se como a criação do Escritório de Apoio à Gestão Operacional da Cadeia de Testagem trouxe estabilidade ao processo logístico e instituiu uma cultura analítica em Bio-Manguinhos/Fiocruz e nos demais elos da cadeia.

UNIDADES DE APOIO AO DIAGNÓSTICO DA COVID-19

O Sistema Único de Saúde (SUS) possui uma Rede de Laboratórios de Vigilância Epidemiológica, responsável pelo monitoramento e pelo comportamento epidemiológico de doenças e agravos, em âmbito nacional e internacional (Brasil, 2022). Composta por 27 Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacens), um para cada estado brasileiro, e sob a gestão da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) do Ministério da Saúde (MS), a rede apresentava uma capacidade de testagem quase trinta vezes menor do que a demanda. Dentre as causas desse déficit, destacavam-se: o fato de a rede de Lacens não estar dimensionada para a demanda imposta pela pandemia da covid-19; a primeira geração de testes moleculares desenvolvidos, a qual requeria, para cada amostra coletada, mais de uma reação química para o diagnóstico, o que reduzia a capacidade de processamento dos laboratórios; o processamento dos testes realizado quase que integralmente de maneira manual, o que também prolongava seu tempo total de execução.

A cadeia de diagnóstico molecular da covid-19 envolve diversas etapas: 1) produção dos insumos; 2) distribuição dos insumos; 3) coleta das amostras; 4) transporte das amostras até as unidades de apoio ao diagnóstico (Unadigs); 5) processamento primário; 6) processamento secundário; 7) extração; 8) amplificação; 9) geração dos laudos de processamento; 10) retorno dos laudos dos exames, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1 – Cadeia de diagnóstico molecular da covid-19



Fonte: elaborado pelos autores via Canva.com, 2023.

Essa cadeia de testagem deve ser percorrida integralmente para que o paciente receba o diagnóstico e o sistema de vigilância tenha informações em tempo hábil para prescrever e ajustar suas políticas. Bio-Manguinhos/Fiocruz teve (e ainda tem) papel central em diversas etapas dessa cadeia. Além daquelas relacionadas às operações internas das Unadigs, o instituto produz os kits de testagem molecular, kits de extração, presta serviços de manutenção e qualificação para diversos laboratórios da rede, bem como é responsável pelo transporte das amostras do local de coleta até as unidades de apoio ao diagnóstico.

Ao entender que, além de produzir testes moleculares em larga escala (ver capítulo 7), era necessário ampliar a capacidade de testagem da rede de Lacens e estabelecer processos que permitissem a operação adequada da cadeia de testagem, Bio-Manguinhos/Fiocruz mais uma vez mobilizou sua estrutura e seus recursos para atender a demandas de saúde pública. Com base na experiência de mais de uma década desenvolvendo, produzindo e gerenciando a distribuição de testes moleculares para a rede de hemoderivados do país, em especial para o diagnóstico dos vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite B (HCB) e hepatite C (HVC), o instituto iniciou uma série de discussões estratégicas juntamente com o MS e outras instituições sobre como aumentar a capacidade nacional de testagem. Nesse contexto, surgiu a possibilidade de se utilizarem nos Lacens as trinta plataformas automatizadas chemagic™ Prime™, adquiridas por Bio-Manguinhos/Fiocruz no final de 2019 para a modernização do processo de testagem de bolsas de sangue nos 14 hemocentros do país. A plataforma chemagic™ Prime™ é uma estação de trabalho, desenvolvida pela PerkinElmer, que realiza automaticamente a extração e a detecção de RNA viral de amostras de sangue, como também de amostras nasais e nasofaríngeas (Figura 2).

Figura 2 – Plataforma chemagic™ Prime™ para o processamento de testes moleculares



Fonte: PerkinElmer, 2022.

Apesar da aprovação por parte do MS e da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) para o uso das novas plataformas no diagnóstico da covid-19, identificou-se que os Lacens não teriam capacidade de absorver uma automação do nível requerido. Nesse momento, foi sugerido montar centrais analíticas de alta capacidade de processamento de testes moleculares, as quais, posteriormente, viriam a ser reconhecidas como unidades de apoio ao diagnóstico da covid-19 (Unadigs). Após seguidas discussões com o MS e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Bio-Manguinhos/Fiocruz recebeu autorização para iniciar o projeto. No total, seriam implantadas quatro Unadigs, três nas unidades da Fiocruz (Rio de Janeiro, Ceará e Paraná) e outra, em parceria com a rede Diagnósticos da América S. A. (DASA), em São Paulo (Figura 3). Naquele momento, o país registrava cerca de 190 casos por dia, e havia uma demanda reprimida de testes diários.

Figura 3 – Unidades de apoio ao diagnóstico da covid-19



Fonte: elaborado pelos autores com base em informações de Bio-Manguinhos/Fiocruz (2021) com elementos do Canva.com, 2023.

O projeto teve início com a implementação da Unadig na sede da Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, e avançou para os outros três estados. No Rio de Janeiro, em particular, a ideia inicial era criar, provisoriamente, uma Unadig nas instalações de Bio-Manguinhos/Fiocruz, que seria desativada após a pandemia. No entanto, em razão da demanda acelerada de testes, percebeu-se a necessidade de ampliar a capacidade da Unadig/RJ para além do originalmente previsto. Nesse sentido, além da necessidade, existia o desejo da Fiocruz em montar, de maneira definitiva, uma central analítica de alta capacidade de processamento no Instituto Oswaldo Cruz (IOC), pelo fato de ser um reconhecido centro de diagnóstico e identificação de doenças respiratórias (Fiocruz, 2022). A necessidade e o desejo transformaram a Unadig do IOC em parte integrante do escopo do projeto.

A Unadig de Bio-Manguinhos/Fiocruz foi a primeira a ser montada e a entrar em operação. Em março de 2020, a diretoria do instituto estabeleceu, na forma de um plano de contingência (Miranda *et al.*, 2020), uma série de medidas para manter em operação somente suas atividades essenciais (ver capítulo 10). Naquela ocasião, o plano não considerava a atividade de desenvolvimento tecnológico como essencial. Por esse motivo, projetos de desenvolvimento para zika, febre amarela, sarampo e rubéola, entre outros, foram paralisados. Tal situação possibilitou realocar os profissionais à frente desses projetos para outras atividades. Como as equipes de pesquisa e desenvolvimento de reativos para diagnóstico estavam completas, grande parte do time de desenvolvimento tecnológico foi alocado no projeto de implementação das Unadigs, em particular na instalada em Bio-Manguinhos/Fiocruz.

A partir da montagem da equipe, ainda em março de 2020, os trabalhos se iniciaram pela seleção da área fabril, pela definição dos fluxos de processo, pela aquisição de equipamentos e insumos e pela contratação das equipes. O local escolhido em Bio-Manguinhos/Fiocruz para a instalação da Unadig provisória foi onde está sendo produzido o ingrediente farmacêutico ativo (IFA) para a vacina de Oxford/AstraZeneca (ver capítulo 9), porque a área se encontrava ociosa no início da pandemia, uma vez que o projeto de transferência de tecnologia que demandaria seu uso havia sido cancelado. Após a definição da área, foram realocados os equipamentos existentes e instalados novos equipamentos destinados ao processamento do diagnóstico molecular da covid-19. No final de março de 2020, a Unadig de Bio-Manguinhos/Fiocruz estava disponível para o início das operações.

O início das operações da Unadig de Bio-Manguinhos/Fiocruz apresentou alguns desafios. Primeiramente, porque apesar do trabalho intenso realizado junto ao Departamento de Recursos Humanos (Dereh), as quatro equipes necessárias para a execução da jornada de trabalho 12h x 36h não estavam totalmente completas no início das atividades. Em segundo lugar, porque os colaboradores temporários contratados, embora com conhecimento acadêmico, não tinham experiência na função, o que demandou do quadro de Bio-Manguinhos/Fiocruz maior disponibilidade em termos de horas de treinamento. Em terceiro, porque até que o processo automático de testagem entrasse em regime permanente, parte expressiva das operações teve que ser realizada de maneira manual, exigindo mais dos colaboradores, desde os recém-contratados até os mais experientes. Esta fase mostrou-se realmente desafiadora, pois foi necessário adaptar concomitantemente a sequência de operações da plataforma chemagic™ Prime™ e os novos kits de diagnóstico desenvolvidos pelo instituto (ex.: Sars-CoV-2 EDx). As operações começaram com vinte reações, subiram para cinquenta e, por fim, se mantiveram em duzentas reações. Nesse período, houve acompanhamento constante dos técnicos da PerkinElmer para a reprogramação dos equipamentos. Também no mês de março de 2020, o instituto distribuiu trinta mil kits moleculares para uso imediato na rede de Lacens (Schueler, 2020). No entanto, apesar da experiência dos Lacens com a realização de testes moleculares do tipo RT-PCR, foi necessário treiná-los quanto à utilização do novo kit desenvolvido por Bio-Manguinhos/Fiocruz, atividade também sob responsabilidade do time de implementação das Unadigs.

Embora não tenha havido necessidade de acreditação formal da Unadig junto à Anvisa, uma vez que a agência havia emitido uma autorização especial pré-operação, era necessário que a Unadig cumprisse as normas vigentes de biossegurança, pois amostras do novo coronavírus (Sars-CoV-2) seriam manipuladas no local (Figura 4). Para tanto, o Núcleo de Biossegurança (NBIOS) de Bio-Manguinhos/Fiocruz participou ativamente da implementação da Unadig, em termos tanto de infraestrutura quanto de paramentação. Foram definidos uniformes biosseguros, máscaras do tipo N95, entre outros equipamentos de proteção individual. Em relação às máscaras, havia uma expressiva dificuldade em consegui-las na época. Por esse motivo, foi necessário estabelecer um protocolo de desinfecção das máscaras para assegurar a continuidade do processamento dos testes.

No início da operação, a quantidade de amostras processadas pela Unadig de Bio-Manguinhos/Fiocruz passou de cem por dia para mais de cinco mil amostras diárias, em meados de abril de 2020. As amostras dos Lacens eram recebidas diariamente por Bio-Manguinhos/Fiocruz. Os Lacens realizam um pré-processamento de identificação das amostras no sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), com subsequente alimentação dos laudos dos exames no sistema. No entanto, com o aumento significativo de amostras coletadas, o pré-processamento realizado nos Lacens passou a restringir o fluxo de envio à Unadig, que, por sua vez, passou a receber diretamente as amostras dos pontos de coleta. Esse recebimento direto demandou a expansão da área de trabalho, pois era necessário retirar uma subalíquota dos grandes tubos para o processamento. Além disso, a Unadig passou a absorver outras etapas do processo, como as relacionadas ao sistema GAL. Uma das melhorias realizadas foi a automatização da alimentação dos laudos dos exames no sistema pela Divisão de Tecnologia de Informação de Bio-Manguinhos/Fiocruz, que criou um sistema integrador para transferir os dados da plataforma chemagic™ Prime™ para o sistema GAL.

Figura 4 – Unidade de Apoio ao Diagnóstico da Covid-19 de Bio-Manguinhos/Fiocruz



Fonte: vista da Unidade de Apoio ao Diagnóstico. Foto do Acervo de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Em abril de 2020, paralelamente ao início das operações da Unadig de Bio-Manguinhos/Fiocruz, iniciou-se a construção da Unadig do IOC. Construída em regime emergencial, as novas instalações, ocupando uma área de cerca de 2.300 metros quadrados, entraram em operação em agosto de 2020 (Figura 5). Equipadas com plataformas MGISP-960, desenvolvidas pelo fabricante chinês MGI, a nova Unadig tinha potencial de funcionar em tempo integral, sete dias por semana, conferindo ao SUS uma capacidade adicional de testagem de até 15 mil testes por dia (Labnetwork, 2020). Para a colocação da nova Unadig em marcha, foi criada uma equipe dedicada, também com colaboradores das áreas de desenvolvimento tecnológico e de qualidade de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Essa equipe, além das responsabilidades do projeto de construção da Unadig, tinha o compromisso de gerenciar as demandas de investigação do laboratório de referência do IOC.

Figura 5 – Unidade de Apoio ao Diagnóstico da Covid-19 do IOC



Fonte: vista da Unidade de Apoio ao Diagnóstico da Covid-19, em que são processadas as amostras de pacientes com suspeita da doença.
Foto Rodrigo Méxas (2020) – Acervo Fiocruz Imagens.

O processo de implementação da Unadig/IOC também teve seus desafios, porque o Instituto Oswaldo Cruz dispõe de uma estrutura física e de recursos humanos voltada à pesquisa e não a atividades de larga escala. Em outras palavras, não eram de conhecimento de todos os envolvidos no projeto as demandas requeridas para a execução de diagnósticos em larga escala, como os controles de qualidade, validações de processos e de equipamentos, por exemplo. A equipe de Bio-Manguinhos/Fiocruz teve papel importante nesse processo de transferência de *know-how*; por vezes tenso, mas ao final gratificante. O fator tempo pressionou ainda mais o *start-up* da Unadig/IOC, pois era preciso liberar a área em uso pela Unadig de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Esta área foi escolhida para implantar o processo de produção do IFA da vacina de Oxford/AstraZeneca, com uso previsto para agosto de 2020.

Além das Unadigs do Rio de Janeiro (uma provisória e outra definitiva), outras três foram implementadas: uma na Fiocruz do Ceará, com área e capacidade compatíveis com a Unadig do IOC (Figura 6); outra no Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP); e outra no grupo DASA, em São Paulo. Com exceção das duas últimas, a operacionalização dos equipamentos foi (e ainda é) gerenciada pela Fiocruz, desde a instalação e o treinamento de pessoal até o fornecimento dos insumos necessários e assistência técnica. Ao todo, essas centrais conferiram ao país uma capacidade de processamento de 45 mil testes moleculares por dia. Quando contabilizada em conjunto com os demais Lacens e laboratórios de referência, a capacidade chegava a aproximadamente cinquenta mil testes por dia, ainda inferior à demanda imposta pelo contexto pandêmico.

Figura 6 – Unidade de Apoio ao Diagnóstico da Covid-19 do Ceará



Fonte: vista da Unidade de Apoio ao Diagnóstico da Covid-19 do Ceará. Foto disponibilizada pela Coordenação-Geral da Unadig Ceará.

Saiba mais

Web page: Tour virtual pela Unidade de Apoio ao Diagnóstico da Covid-19 da Fiocruz.

<https://fiocruz360.icict.fiocruz.br/vtcafiocruz/>



O transporte das amostras do local de coleta até as Unadigs é uma operação complexa. Após a extração do material genético das vias respiratórias dos pacientes, ele é inserido em um meio de transporte viral – insumo altamente perecível e que demanda armazenamento em baixas temperaturas, condição nem sempre disponível nos locais de coleta. O meio de transporte viral resiste até 24 horas quando resfriado; após esse período, é necessário congelá-lo a uma temperatura de -20°C. Para reduzir o risco de perda de amostras e os custos de transporte, o grande desafio logístico é transportar o material genético do local de coleta até as Unadigs em menos de 24 horas, período até duas vezes maior que as 12 horas, em média, utilizadas no processamento dos testes nas Unadigs, a considerar do recebimento das amostras até a liberação dos laudos no GAL. O fluxo logístico é intenso; são aproximadamente duzentos transportes por semana, com amostras vindas de diversas regiões do país. Ainda que realizado em uma janela de 24 horas, é um fluxo oneroso em termos de tempo e recursos para gerar o resultado.

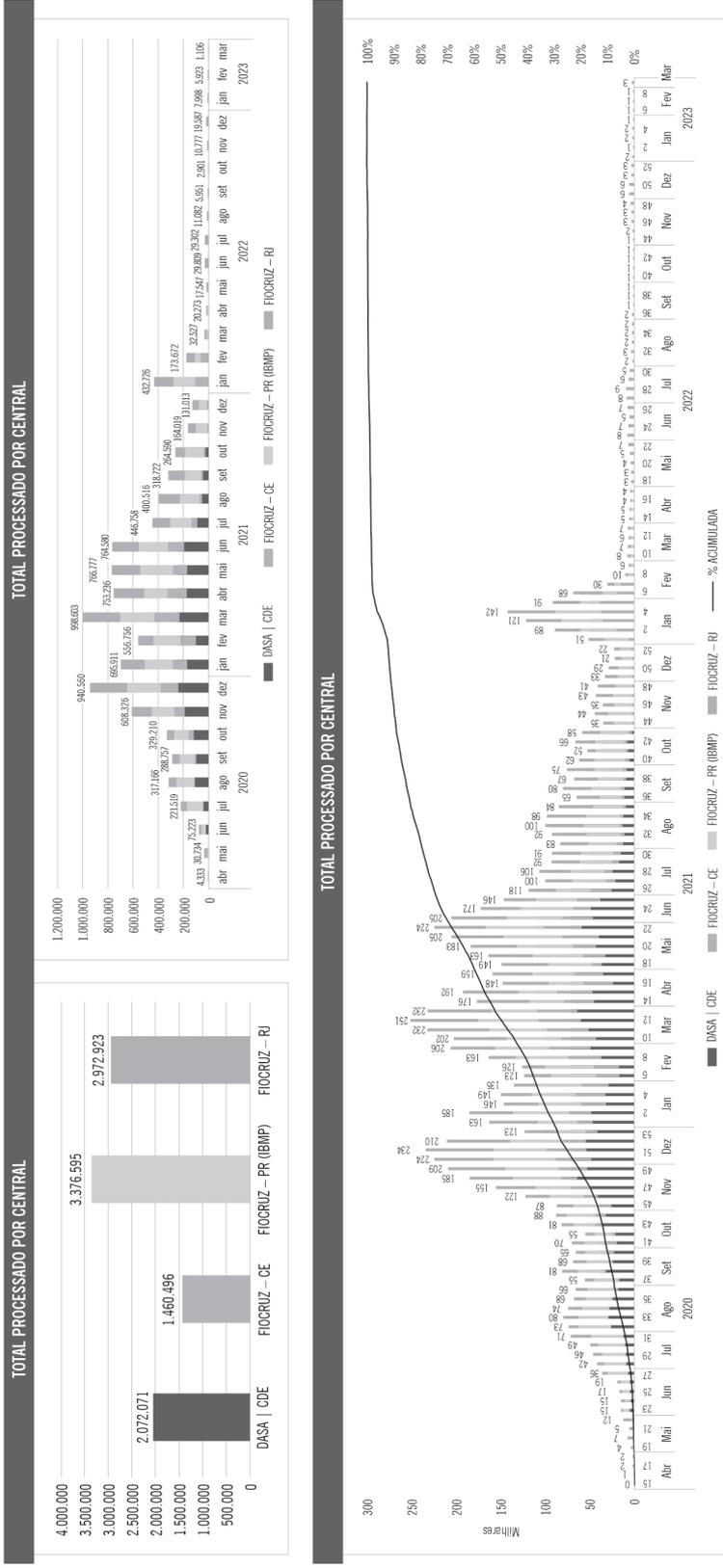
Em abril de 2020, com o início das operações de algumas Unadigs, percebeu-se que a questão central na cadeia de testagem não era ter a quantidade adequada de testes nos locais de coleta ou, ainda, uma capacidade ampliada de processamento laboratorial, mas a logística das amostras dos locais de coleta até as Unadigs. Com o propósito de organizar o processo em toda a cadeia de testagem, em especial nas operações relacionadas à logística, Bio-Manguinhos/Fiocruz estabeleceu um Escritório de Apoio à Gestão Operacional da Cadeia de Testagem. O escritório realizou um trabalho intenso com os elos da cadeia, como fornecedores de insumos, transportadoras, laboratórios, MS, dentre outros. Foram estabelecidas rotinas de monitoramento, reorganizadas as rotas de transporte, ajustados os fluxos de operação – trabalho que, após três meses (junho de 2020), conferiu estabilidade ao processo global de testagem.

Com o passar do tempo, as demandas para o escritório foram mudando. Por exemplo, o MS solicitou apoio para o abastecimento de outros insumos de testagem, como consumíveis laboratoriais, o que demandou o desenvolvimento de um novo processo de compras. Além disso, surgiram novas tecnologias de testagem (ver capítulo 7), com destaque para os testes rápidos de antígeno, que reduziram sensivelmente a demanda por testes moleculares, uma vez que possibilitaram o processamento e a obtenção do diagnóstico nos locais de coleta em até 15 minutos (Krieger, Cuber & Reinert, 2021). Apesar de não requererem o transporte de amostras, os testes rápidos de antígeno exigiam a gestão de sua produção e distribuição aos laboratórios de todo o país, responsabilidade que também ficou a cargo do escritório. Por fim, outra atribuição que nasceu com o escritório, e se intensificou ao longo do tempo, foi a consolidação dos dados gerados pela cadeia de testagem para transformá-los em informações que pudessem ser úteis, tanto do ponto de vista operacional da cadeia quanto do ponto de vista de vigilância epidemiológica.

Foi necessário integrar dados de diferentes relatórios e bases de dados, bem como estabelecer uma rotina de consolidação e apresentação dos resultados à Fiocruz e ao MS. Todo esse processo desenvolveu uma nova cultura analítica em Bio-Manguinhos/Fiocruz, que se disseminou para os demais elos da cadeia. Na Figura 7, ilustra-se um dos relatórios gerados pelo escritório.

Figura 7 – Volume de processamento de testes por Unadig

Acompanhamento das centrais | Volume processado
Informações consolidadas até 02/03/2023



Escritório de Apoio à Gestão Operacional da Coordenadoria Geral de Testagem RT/PCR em nome da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB)

Fonte: FioCruz, 2023.

Saiba mais

Vídeo: Projeto Redes da Maré, pioneiro em favelas e periferias brasileiras; baseia-se em ações de testagem em massa, telessaúde, apoio para isolamento domiciliar seguro e comunicação voltada para moradores.



<https://www.youtube.com/watch?v=ZoqhVgXkovQ>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, apresentaram-se as principais iniciativas e os desafios enfrentados por Bio-Manguinhos/Fiocruz no que se refere ao processamento dos testes para diagnóstico molecular da covid-19. Com base na necessidade de ampliação da capacidade de testagem da rede de Lacens, mostrou-se que a sorte ajudou (no caso da aquisição das trinta plataformas chemagic™ Prime™ para a rede de hemoderivados), mas foi necessário muito mais do que isso para a criação das Unadigs como alternativa estratégica para o escalonamento da capacidade.

Também destacou-se no capítulo que a visão global da cadeia de testagem foi fundamental para se identificar o transporte das amostras como elemento restritivo. Mais do que isso, mostrou-se como a criação do Escritório de Apoio à Gestão Operacional da Cadeia de Testagem trouxe estabilidade ao processo logístico e instituiu uma cultura analítica em Bio-Manguinhos/Fiocruz e nos demais elos da cadeia. Todas essas iniciativas deixam um legado em termos de infraestrutura e aprendizagem, que certamente reforçam a capacidade nacional de enfrentar situações similares.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/acoes-e-programas/sislab>. Acesso em: 12 jul. 2022.

CANVA.COM. Site. Disponível em: <www.canva.com>. Acesso em: set. 2023.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Atuação da Fiocruz para testagem da Covid-19. Rio de Janeiro, 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Instituto Oswaldo Cruz. Laboratórios de referência. Disponível em: <www.ioc.fiocruz.br/servicos-de-referencia>. Acesso em: 13 jul. 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Relatório de Processamento das Grandes Centrais. Escritório de Apoio à Gestão Operacional da Cadeia de Testagem RT/PCR em nome da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB). Rio de Janeiro, 2023.

KRIEGER, M. A.; CUBER, R. & REINERT, C. Nota técnica n. 006/2021 – VPPIS/Presidência/Fiocruz. Rio de Janeiro: s.n., 2021.

LABNETWORK. Fiocruz inicia a operação de uma Unidade de Apoio ao Diagnóstico da Covid-19, 21 ago. 2020. Disponível em: <www.labnetwork.com.br/noticias/fiocruz-inicia-a-operacao-de-uma-unidade-de-apoio-ao-diagnostico-da-covid-19/>. Acesso em: 14 jul. 2022.

MÉXAS, R. Unidade de apoio à testagem da covid-19, 2020. Fiocruz Imagens. (Imagem com licença de uso não comercial). Disponível em: <www.fiocruzimagens.fiocruz.br/media.details.php?mediaID=7299>. Acesso em: 12 jul. 2022.

MIRANDA, D. G. J. *et al.* Plano de Contingência de Bio-Manguinhos: diante da pandemia de Sars-CoV-2 (covid-19). Versão 1.0, de 19 de março de 2020. s.l: s.n., 2020.

PERKINELMER. JANUS® G3 Primary Sample Reformatter & JANUS® G3 PCR Workstation*. Disponível em: <<https://perkinelmer-appliedgenomics.com/home/products/janus-g3-workstations-for-sars-cov-2-testing/>>. Acesso em: 12 jul. 2022.

SCHUELER, P. Fiocruz já distribuiu 30 mil kits para diagnóstico do novo coronavírus, 25 mar. 2020. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-ja-distribuiu-30-mil-kits-para-diagnostico-do-novo-coronavirus>>. Acesso em: 13 fev. 2022.

Neste capítulo, apresenta-se a história dos projetos de desenvolvimento de vacinas candidatas contra a covid-19 conduzidos em Bio-Manguinhos/Fiocruz. São caracterizadas as plataformas tecnológicas de vetores virais, peptídeos sintéticos, subunidades proteicas e RNA mensageiro. Em seguida, avança-se pelo desenvolvimento, prospecção e transferência de tecnologia da vacina de Oxford/AstraZeneca (AZD122). Segue-se pela exposição de eventos, desafios, inovações e resultados dos outros três projetos de desenvolvimento de vacinas, incluindo os de subunidades proteicas e de RNA autorreplicativo, ainda em andamento no instituto. Detalha-se a seleção de Bio-Manguinhos/Fiocruz como centro de referência da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o desenvolvimento e produção de vacinas com tecnologia de RNA na América Latina. Por fim, aponta-se a direção futura dos projetos de vacinas covid-19 em curso na instituição.

PLATAFORMAS TECNOLÓGICAS DAS VACINAS COVID-19 DE BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

Além da plataforma tecnológica de vetores virais utilizada na vacina de Oxford/AstraZeneca (AZD122), produzida integralmente no Brasil por Bio-Manguinhos/Fiocruz, a instituição tem outros três projetos de vacinas candidatas contra a covid-19, cada um envolvendo um tipo distinto de plataforma. O primeiro utiliza a plataforma de peptídeos sintéticos; o segundo faz uso da plataforma de subunidades proteicas; e o terceiro emprega a plataforma de RNA mensageiro, conforme apresentado nas subseções seguintes.

Plataforma de Vetor Viral Recombinante (ChAdOx1)

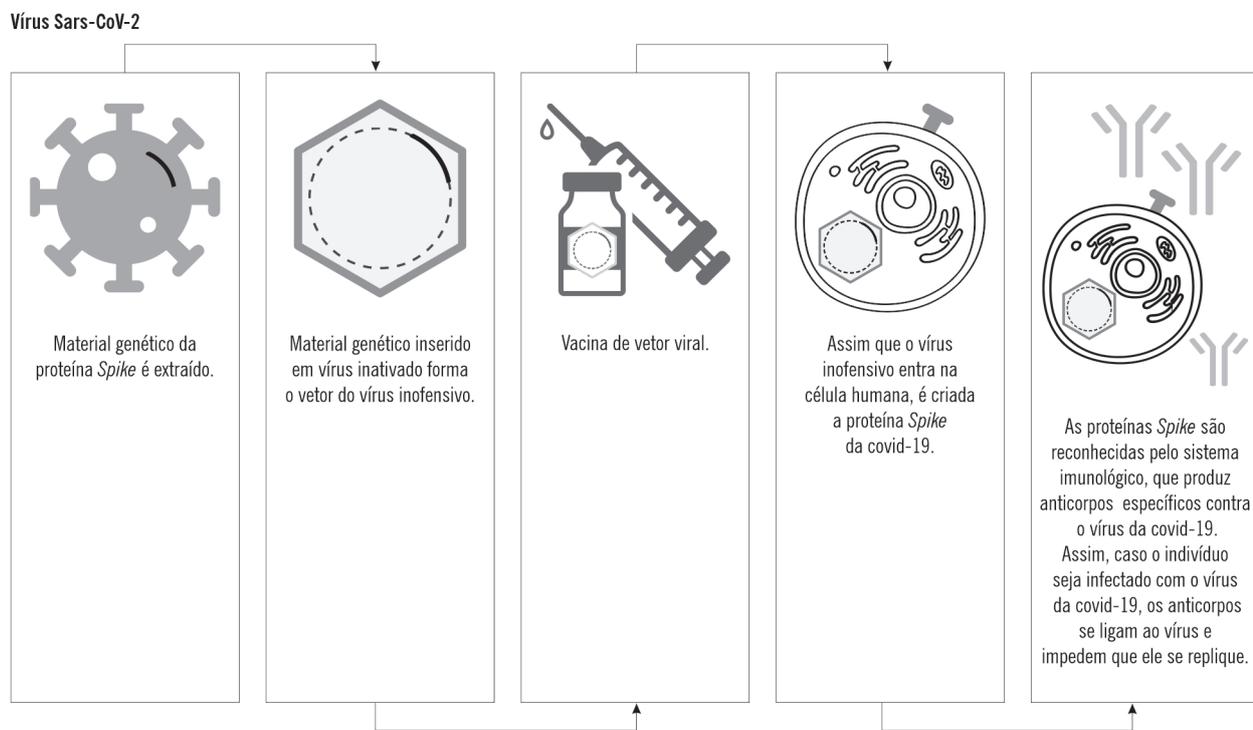
Ao contrário do que se imagina, o desenvolvimento das vacinas contra a covid-19, em particular a concebida pela Universidade de Oxford, teve início antes da declaração da pandemia. Há mais de uma década, o Instituto Jenner, do Departamento de Medicina de Nuffield, da Universidade de Oxford, começava pesquisas relacionadas ao desenvolvimento de vetores de adenovírus símios (chimpanzés), que, em 2012, resultariam na concepção da plataforma de vetor viral recombinante, denominada ChAdOx1 (Dicks *et al.*, 2012). Anos depois, em 2017, a plataforma ChAdOx1 seria utilizada no desenvolvimento pré-clínico de quatro vacinas candidatas contra a síndrome respiratória do Oriente Médio (Mers), uma doença causada pela infecção do coronavírus Mers-CoV (Alharbi *et al.*,

2017). Em 2018, uma das vacinas candidatas, a ChAdOx1 Mers, avançaria para os ensaios clínicos de fase I. Realizada com 24 participantes no Centro de Vacinologia Clínica e Medicina Tropical da Universidade de Oxford, no Reino Unido, a primeira fase dos ensaios clínicos demonstrou bons níveis de segurança e tolerabilidade, bem como a indução apropriada de resposta imunológica em humanos (Folegatti *et al.*, 2020a).

Esse foi um importante resultado para a validação preliminar da plataforma ChAdOx1, que em dezembro do mesmo ano viria a garantir ao Instituto Jenner um investimento de US\$ 14,6 milhões, concedido pela Coalizão para Inovações em Preparação para Epidemias (CEPI) para apoiar o desenvolvimento pré-clínico e clínico de vacinas contra Mers, Nipah e Lassa (Garrison, 2020). A partir dos resultados satisfatórios obtidos na fase I, em 2019 e 2020, os ensaios clínicos da vacina ChAdOx1 Mers avançaram para a fase Ib. Também com 24 participantes, os ensaios foram realizados no Centro Internacional Rei Abdullah Bin Abdulaziz, na Arábia Saudita. Os resultados evidenciaram níveis aceitáveis de segurança e imunogenicidade, justificando o avanço dos ensaios clínicos para a fase II, que até a publicação de Bosaeed e colaboradores (2022) não haviam sido finalizados.

Uma das vantagens da plataforma ChAdOx1 é sua capacidade de adaptação a novos mecanismos patogênicos, que ocorre por meio da substituição de parte do genoma do vírus vetor pelo gene do alvo de interesse, conforme ilustrado na Figura 1 (Hanney *et al.*, 2020). Nesse tipo de plataforma, o processo de expressão das proteínas antigênicas ocorre no organismo humano, que após a vacinação desenvolve resposta imunológica (Defendi, Madeira & Borschiver, 2022). Dentre outros fatores, a capacidade de adaptação e os perfis de segurança previamente demonstrados da plataforma ChAdOx1 foram determinantes para o rápido desenvolvimento de uma vacina contra a covid-19, doença que viria a assolar o mundo no final de 2019.

Figura 1 – Mecanismos de desenvolvimento e produção de anticorpos da plataforma tecnológica de vetores virais



Fonte: elaborado com base em Mayo Clinic, 2022, e Caride *et al.*, 2022, via Canva.com, 2023.

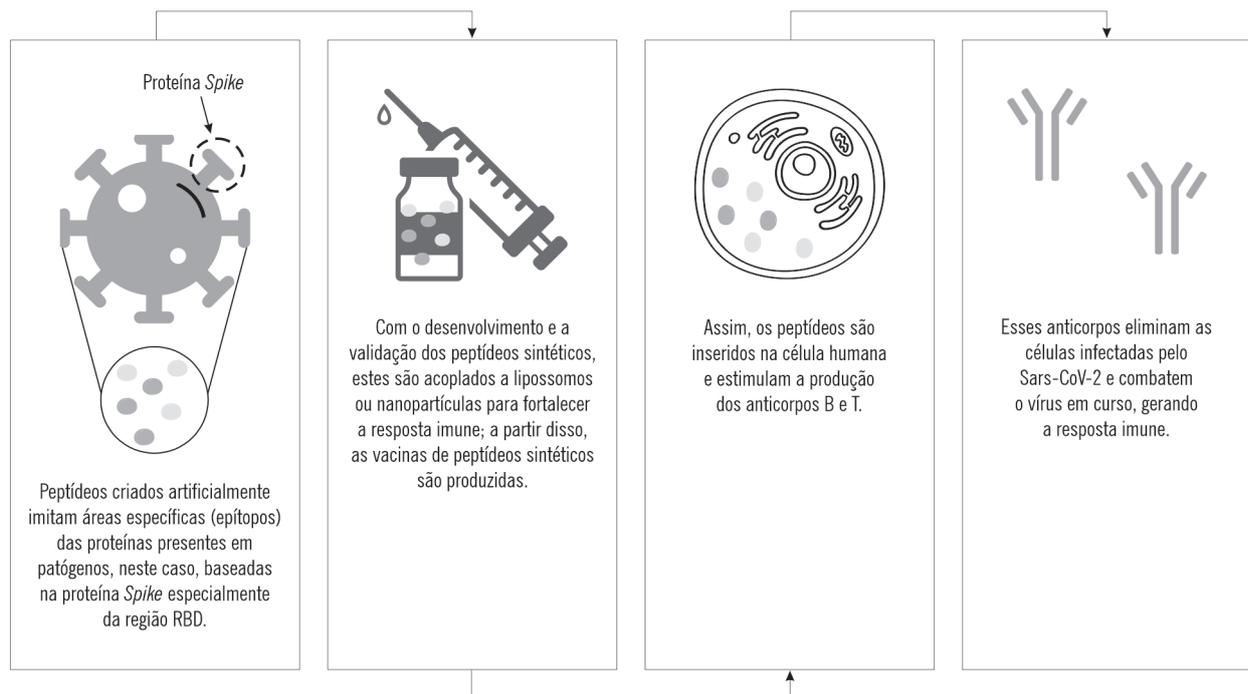
Plataforma Tecnológica de Peptídeos Sintéticos

A plataforma tecnológica de peptídeos sintéticos reproduz epítomos não biológicos capazes de estimular a produção de anticorpos para defender o organismo contra agentes desconhecidos (Caride *et al.*, 2022). Enquanto os epítomos integram as regiões antigênicas das proteínas naturais dos patógenos e são responsáveis por conectá-los aos receptores celulares e anticorpos, os peptídeos consistem em biomoléculas compostas por dois ou mais epítomos (Abduljaleel, Al-Allaf & Aziz, 2021).

Nas vacinas contra a covid-19, a predição de epítomos sintéticos utiliza como referência a proteína *Spike* (S), principal elemento de ligação do vírus Sars-CoV-2 com as células hospedeiras (Rawat, Kumari & Saha, 2021). Em termos produtivos, os peptídeos são identificados por modelos computacionais (*in silico*), produzidos por síntese química, validados *in vitro* e, por fim, acoplados a lipossomos ou nanopartículas para fortalecer sua resposta imune (Lobo & Schueler, 2020). Ao serem inseridos no organismo humano, os peptídeos estimulam a produção de anticorpos dos tipos B e T, capazes não só de eliminar as células infectadas como também de combater o vírus em curso (Figura 2).

Figura 2 – Mecanismos de desenvolvimento e produção de anticorpos da plataforma tecnológica de peptídeos sintéticos

Vírus Sars-CoV-2



Fonte: elaborado com base em Abduljaleel, Al-Allaf & Aziz, 2021, e Caride *et al.*, 2022, via Canva.com, 2023.

As vantagens da plataforma tecnológica de peptídeos sintéticos incluem (Defendi, Madeira & Borschiver, 2022): rapidez no desenvolvimento em comparação com as metodologias tradicionais; não requerimento de instalações de nível de biossegurança animal 3 (NBA-3) para as primeiras etapas de desenvolvimento (sendo necessárias somente a partir dos estudos pré-clínicos); custo reduzido de produção; e estabilidade da vacina para armazenagem.

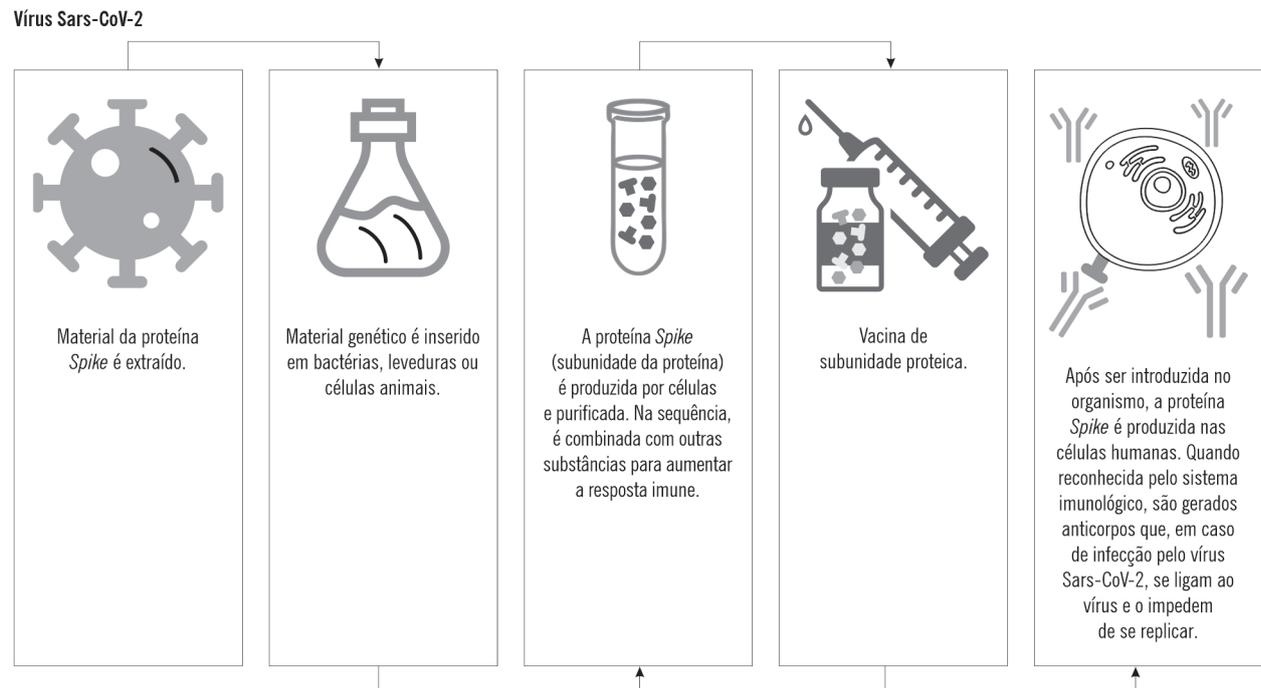
Plataforma Tecnológica de Subunidades Proteicas

A plataforma tecnológica de subunidades proteicas utiliza fragmentos de antígenos para estimular o sistema imunológico a produzir anticorpos contra um patógeno-alvo, de maneira semelhante ao que ocorre quando o organismo é infectado, porém, sem causar doença (Defendi, Madeira & Borschiver, 2022). Nas vacinas contra a covid-19, o patógeno-alvo é o vírus Sars-CoV-2, do qual são removidas subunidades, ou fragmentos de DNA, correspondentes à proteína S (Rawat, Kumari & Saha, 2021). Esse material genético é então inserido em bactérias, leveduras ou células animais para replicação e produção integral da proteína S. Após purificação, as proteínas S são formuladas com conservantes para mantê-las estáveis e adjuvantes para fortalecer sua resposta imune (Wijesundara *et al.*, 2020). Ao introduzir a formulação no organismo humano, as proteínas S são reconhecidas pelo sistema imunológico, que passa a produzir anticorpos protetores e neutralizantes para combater o vírus Sars-CoV-2, conforme ilustrado na Figura 3 (Fiocruz, 2020).

Uma das vantagens das vacinas de subunidades proteicas é que ao inocular parte do agente, e não o agente inteiro, o sistema imunológico tem acesso apenas a fragmentos do patógeno, o que minimiza o risco de efeitos colaterais para os indivíduos vacinados e reduz as chances de contaminação durante a produção da vacina (Ferraz, 2021). Quanto às desvantagens, destaca-se a exigência de uma tecnologia de produção sofisticada que requer plataformas com parâmetros não facilmente disponíveis (Ferraz, 2021). Adicionalmente, como os antígenos não infectam as células do hospedeiro, a resposta imune é mediada por anticorpos e, em consequência, mais fraca do que de outros tipos de vacina. Por isso se faz necessário o uso de adjuvantes para potencializar sua imunogenicidade (Plotkin *et al.*, 2018).¹

¹ Imunogenicidade: capacidade da vacina em estimular o sistema imunológico a produzir anticorpos (Maia *et al.*, 2022).

Figura 3 – Mecanismos de desenvolvimento e produção de anticorpos da plataforma tecnológica de subunidades proteicas



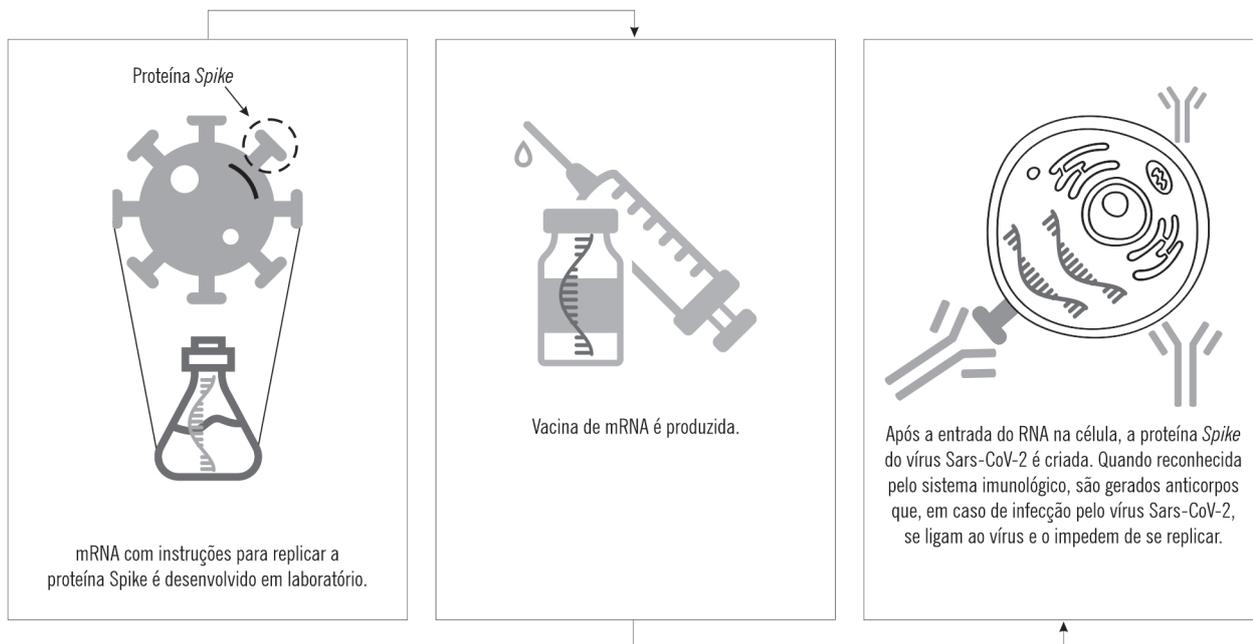
Fonte: elaborado com base em Mayo Clinic, 2022, e Caride *et al.*, 2022, via Canva.com, 2023.

Plataforma Tecnológica de RNA Mensageiro (mRNA)

A plataforma tecnológica de RNA mensageiro utiliza uma sequência de mRNA, também chamada de plasmídeo, que induz a formação de proteínas antigênicas na superfície das células hospedeiras, a fim de estimular a produção de anticorpos contra o patógeno-alvo (Caride *et al.*, 2022). Assim como na plataforma de subunidades proteicas, a vacina estimula a infecção do organismo, mas sem causar a doença (Mulligan *et al.*, 2020). No caso das vacinas contra a covid-19, o plasmídeo carrega a sequência genética da proteína S, parte do vírus Sars-CoV-2 responsável por sua entrada nas células (Defendi, Madeira & Borschiver, 2022). Na formulação desse tipo de vacina, os plasmídeos são inseridos em nanopartículas lipídicas (espécie de uma *capa de gordura*) cuja função é protegê-los e facilitar sua absorção (Liu *et al.*, 2020). Ao entrarem no organismo, os plasmídeos penetram nas células hospedeiras e estimulam a formação da proteína S em sua superfície. Uma vez produzidas, as proteínas são expostas ao sistema imunológico, que passa a produzir anticorpos e linfócitos T para combater a doença, conforme mostrado na Figura 4 (Pfizer, 2022).

Figura 4 – Mecanismos de desenvolvimento e produção de anticorpos da plataforma tecnológica de mRNA

Vírus Sars-CoV-2



Fonte: elaborado com base em Mayo Clinic, 2022, e Caride *et al.*, 2022, via Canva.com, 2023.

Dentre as vantagens da plataforma tecnológica de mRNA, destacam-se (Plotkin *et al.*, 2018): agilidade no desenvolvimento e produção, visto que as proteínas são processadas sinteticamente com base no código genético do patógeno-alvo e, em consequência, não demandam o cultivo em formas inativadas ou atenuadas do vírus; flexibilidade de adaptação a novas variantes, uma vez que a sequência de RNA da vacina pode ser alterada rapidamente para novos alvos; segurança e eficácia, conforme os perfis previamente demonstrados nas vacinas registradas para a covid-19.

Saiba mais

Vídeo: Na luta contra a covid-19, viu-se o desenvolvimento de vacinas se acelerar a um ritmo recorde, tendo sido criadas mais de 170 vacinas. Contudo, como essas vacinas diferem entre si e como nos protegem da doença?

<https://www.youtube.com/watch?v=lfjIVIIcCvc>



A VACINA DE OXFORD/ASTRAZENECA CONTRA COVID-19

Desenvolvimento da vacina contra covid-19 (ChAdOx1 nCov-19) e a parceria entre Oxford e AstraZeneca

Mesmo antes de a covid-19 se tornar uma emergência de saúde pública mundial, em 10 de janeiro de 2020, cientistas chineses revelaram publicamente a sequência genética do novo vírus (Sars-CoV-2). No dia seguinte, 11 de janeiro, uma equipe de pesquisadores do Instituto Jenner, da Universidade de Oxford, iniciou o desenvolvimento de uma vacina candidata contra o novo coronavírus identificado na época (Oxford, 2020a). Dada a sua validação preliminar, a plataforma ChAdOx1 foi escolhida como a tecnologia mais adequada para a concepção do novo imunizante. Após aproximadamente dois meses de desenvolvimento pré-clínico, a vacina contra a covid-19, intitulada ChAdOx1 nCoV-19 na fase de pré-registro, avançaria para o desenvolvimento clínico (Oxford, 2020b). O uso de uma plataforma de vetor viral recombinante (ChAdOx1), embora com perfis de segurança previamente demonstrados, mas sem o histórico estabelecido de outras tecnologias vacinais licenciadas, foi considerado uma inovação, porque possibilitou uma redução no tempo de desenvolvimento pré-clínico de aproximadamente quatro anos, em comparação com outras abordagens (Biswas, 2014; Plotkin *et al.*, 2018; Van de Burgwal *et al.*, 2018; Velho *et al.*, 2017).

Entre janeiro e abril de 2020, a amplitude do surto de covid-19 se tornou evidente. Nesse período, o Instituto Jenner, juntamente com a Vaccitech, empresa fundada em 2016 a partir de um *spin-off* do Instituto Jenner para desenvolver a plataforma ChAdOx1, procurou uma rede de parceiros para escalar rapidamente a produção da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19 (Garrison, 2020). No início de fevereiro de 2020, foi anunciado que a Unidade de Biofabricação Clínica da Universidade de Oxford estava produzindo o estoque de sementes da vacina ChAdOx1 nCoV-19 e que a Advent S.r.l., da Itália, havia sido contratada para produzir as doses iniciais a serem utilizadas nos ensaios clínicos de fase I/II (Oxford, 2020b). Em parceria com o Grupo de Vacinas de Oxford, os ensaios de fase I/II foram realizados com 1.077 participantes, no Reino Unido, em abril e maio de 2020 (Folegatti *et al.*, 2020b). Com tamanho amostral maior que o habitual, os ensaios de fase I/II resultaram em dados de segurança consistentes, permitindo que as autoridades regulatórias dispusessem de respaldo científico suficiente para autorizar o início das fases subsequentes.

Durante os ensaios de fase I/II, o principal fator limitante para a expansão da quantidade de participantes foi o suprimento de vacinas (Maia *et al.*, 2022). Dessa forma, paralelamente à condução dos ensaios clínicos e apoiado por financiamentos de órgãos de pesquisa do governo britânico e do CEPI, em abril de 2020, o Instituto Jenner expandiu os planos de escalonamento de produção da vacina ChAdOx1 nCoV-19, que passaram a incluir colaboração não exclusiva e sem fins lucrativos com outras organizações, como (Garrison, 2020): Centro de Inovação e Fabricação de Vacinas de Oxford (Reino Unido); Cobra Biologics (Reino Unido); Halix BV (Holanda); Merck (Estados Unidos); Instituto Serum (Índia). Aparentemente, a ausência de direitos exclusivos de comercialização não atraiu o interesse das *grandes farmacêuticas*, estratégia que mudaria substancialmente pouco tempo depois (Garrison, 2020). Após o reposicionamento quanto à exclusividade, duas farmacêuticas do Reino Unido demonstraram interesse em desenvolver, produzir e distribuir mundialmente a vacina ChAdOx1 nCoV-19: GlaxoSmithKline (GSK) e AstraZeneca. Embora a AstraZeneca tivesse um envolvimento prévio com vacinas menos expressivo que a GSK, sua escala e seu alcance organizacional seriam considerados determinantes para os planos de escalonamento da nova vacina. Assim, em 30 de abril de 2020, foi anunciado o acordo de licenciamento exclusivo entre AstraZeneca, Universidade de Oxford (Instituto Jenner) e Vaccitech para desenvolver, produzir e distribuir, em âmbito global e sem fins lucrativos, durante o período da pandemia, a vacina ChAdOx1 nCoV-19 (Kemp, 2020).

Posteriormente, a AstraZeneca passou a firmar acordos de produção e fornecimento da vacina ChAdOx1 nCoV-19 com países e empresas em todo o mundo. No que se refere ao fornecimento, grande parte dos acordos foi viabilizada por meio de compromissos avançados de mercado, que são mecanismos de garantia de demanda condicionais ao sucesso do produto em desenvolvimento (Kremer, 2000a, 2000b). A utilização desses mecanismos foi considerada outra inovação, porque de um lado possibilitou que os países assegurassem uma quantidade mínima de doses para imunizar sua população; de outro, garantiu uma demanda sustentável à AstraZeneca, condicional ao atingimento de níveis de eficácia da vacina candidata superiores a 50%, conforme estabelecido pela OMS durante a pandemia de covid-19 (Ribet, 2021). Alguns dos países que firmaram acordo de fornecimento com a AstraZeneca são (Garrison, 2020): Estados Unidos (US\$ 1,2 bilhão, trezentos milhões de doses); União Europeia (330 milhões de euros, trezentos milhões de doses com opção para mais cem milhões); China (quantia não revelada, trezentos milhões de doses); Japão (quantia não revelada, 120 milhões de doses); Reino Unido (65,5 milhões de libras esterlinas, cem milhões de doses); e Brasil (US\$ 360 milhões, cem milhões de doses). Em relação à produção, além das empresas previamente citadas, outras com as quais a AstraZeneca estabeleceu acordo foram (Garrison, 2020): Catalent (Itália); Emergent (Estados Unidos); JCR Pharmaceuticals (Japão); Caiche Sankyo (Japão); KM Biologics (Japão); Meiji Seika Pharma (Japão); Kangtai Bio (China); Biomont (México); mAbxience (Argentina); Insud Pharma (Argentina); Novasep (Bélgica); Oxford Biomedica (Reino Unido); Symbiosis (Reino Unido); R-Pharm (Rússia); K Bioscience (Coreia do Sul); Symbiosis (United Kingdom); e Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) (Brasil). Alguns dos acordos de produção envolveram transferência de tecnologia, como no caso particular da Fiocruz, que será exposto nas seções seguintes.

Ao mesmo tempo que se desdobravam os planos do Instituto Jenner para o escalonamento da vacina ChAdOx1 nCoV-19, intitulada AZD122 após a concessão de direitos à AstraZeneca, eram conduzidos paralelamente os ensaios clínicos de fase II/III e fase III. Os ensaios de fase II/III foram realizados no Reino Unido, com 560 participantes, entre os meses de maio e agosto de 2020 (Ramasmay *et al.*, 2020). Os ensaios de fase III, por sua vez, além do Reino Unido, foram conduzidos no Brasil e na África do Sul, entre abril e novembro do mesmo ano, contabilizando 35.484 participantes no total (Voysey *et al.*, 2021). A paralelização dos ensaios clínicos, dentre outros fatores, tornou-se possível por duas inovações. A primeira foi o processo de submissão/revisão contínua, que possibilitou a submissão de resultados parciais dos ensaios clínicos por parte de Oxford/AstraZeneca e, em consequência, sua revisão pelos órgãos regulatórios, concomitantemente ao andamento das demais fases (Defendi, Madeira & Borschiver, 2022). A segunda inovação foi a adoção de ensaios clínicos adaptativos, que se baseiam na análise provisória dos dados dos participantes e permitem alterar uma ou mais especificações dos ensaios no curso de sua condução (Dinda, Tripathi & John, 2020). Em conjunto, essas duas inovações permitiram a obtenção de dados e o compartilhamento de resultados sobre segurança, imunogenicidade e reatogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 em até dez meses, um período sensivelmente menor que os seis anos demandados pelo desenvolvimento clínico em vias tradicionais (Biswas, 2014; Plotkin *et al.*, 2018; Van de Burgwal *et al.*, 2018; Velho *et al.*, 2017).

No entanto, dada a capacidade genética de mutação e transmissibilidade do novo coronavírus, o desafio parecia ainda não ter acabado, porque em dezembro de 2020 foram identificadas duas novas variantes, a alfa e a beta. No ano seguinte (2021), em janeiro, abril e novembro, identificaram-se outras três, gama, delta e ômicron, respectivamente (WHO, 2023) – as duas últimas de alta capacidade de transmissão e responsáveis por novos surtos ao redor do mundo. O surgimento de novas variantes destaca a natureza cíclica da pesquisa e desenvolvimento. Mais que isso, reforça a necessidade de não só se desenvolverem rapidamente novos imunizantes, mas também de se produzir, distribuir e, principalmente, vacinar a taxas mais rápidas que a da propagação da doença.

Prospecção e avaliação tecnológica e a parceria entre AstraZeneca e Bio-Manguinhos/Fiocruz

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos é a unidade da Fiocruz responsável por pesquisa, inovação, desenvolvimento tecnológico e produção de vacinas, kits para diagnóstico e biofármacos voltados para atender prioritariamente às demandas da saúde pública do Brasil (Fiocruz, 2022). Motivado pela declaração da OMS de emergência de saúde pública internacional, em fevereiro de 2020, o instituto iniciou, ainda de maneira não estruturada, as atividades de prospecção e avaliação de tecnologias para combater a covid-19. O rápido avanço da doença e o volume de dados a ela relacionada demandaram de Bio-Manguinhos/Fiocruz a criação de uma rede de prospecção e avaliação tecnológica dedicada à covid-19. Desenvolvida com base em recursos e processos derivados de projetos em plataformas vegetais, em março de 2020 a rede deu início a um propósito mais amplo, que envolvia não apenas a transferência, mas também o desenvolvimento de tecnologia de vacinas e biofármacos. Entretanto, dada a complexidade de se desenvolver um novo medicamento em tão pouco tempo, Bio-Manguinhos/Fiocruz optou por direcionar seus esforços às questões relacionadas à transferência de tecnologia.

Após seis meses de prospecção e articulação com o Ministério da Saúde (MS), no final de julho de 2020, a rede havia identificado e avaliado 278 vacinas candidatas, das quais 232 se encontravam em fase exploratória ou pré-clínica e 46 em fase clínica (Comitê Técnico de Avaliação do Nível de Prontidão Tecnológica Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020). Além das vacinas, a rede identificou equipamentos de *up/downstream* para seu processamento, o que foi particularmente útil nas etapas subsequentes de transferência de tecnologia. Embora o tempo de prospecção e avaliação de aproximadamente seis meses seja compatível com abordagens tradicionais (O'Sullivan, Rutten & Schatz, 2020), o volume de dados e informações processadas nesse período não seria possível sem a articulação dos recursos em rede, considerada uma inovação, em termos de firma, dentro da instituição.

Em maio de 2020, com base nos estudos preliminares de prospecção, Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou as tratativas com potenciais parceiros tecnológicos. Destes, o único disposto a transferir integralmente a tecnologia, que possuía uma plataforma vacinal aderente às competências de Bio-Manguinhos/Fiocruz e que, na época, se encontrava em estágios mais avançados de desenvolvimento clínico, foi a AstraZeneca, detentora dos direitos de desenvolvimento, produção e distribuição da vacina candidata AZD122 (Kemp, 2020). A relação entre as instituições teve início com a assinatura de um acordo de confidencialidade, seguido pela manifestação de interesse, por parte do MS, em junho de 2020, em firmar uma parceria para transferência da tecnologia de produção da vacina AZD122 para o Brasil (Brasil, 2020a). Com base nas informações fornecidas pela AstraZeneca, Bio-Manguinhos/Fiocruz finalizou, ainda em junho de 2020, o estudo que apontava, dentre as 278 vacinas candidatas identificadas e avaliadas, a vacina AZD122 como a alternativa mais viável de se produzir no Brasil, em termos técnicos e econômicos (Comitê Técnico de Avaliação do Nível de Prontidão Tecnológica Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020).

No mês seguinte, em agosto de 2020, o governo federal brasileiro, por meio da medida provisória n. 994 (Brasil, 2020d), abriu crédito extraordinário, no valor de aproximadamente R\$ 2 bilhões, para financiar a transferência de tecnologia entre AstraZeneca e Bio-Manguinhos/Fiocruz. A formalização da parceria entre as instituições se deu em duas etapas. A primeira, em setembro de 2020, ocorreu por meio do termo de contrato de encomenda tecnológica (Etec) (Lima, Medeiros & Mueller, 2020). Utilizada pela primeira vez no Brasil, a Etec consiste em um instrumento jurídico que permite a instituições públicas adquirirem tecnologias em desenvolvimento – o que, em âmbito nacional, foi considerado uma inovação. O escopo da Etec contemplava a importação do ingrediente farmacêutico ativo (IFA) e a transferência da tecnologia de formulação, envase e controle de qualidade da vacina AZD122 para o Brasil. Embora a intenção de transferir a tecnologia para a produção do IFA estivesse declarada na Etec, a sua formalização ocorreu em junho de 2021, por meio do contrato de transferência de tecnologia (CTT) (Lima, Medeiros & Mueller, 2021).

Saiba mais

Vídeo: Evento moderado pelo diretor de Bio-Manguinhos, Mauricio Zuma, com foco na encomenda tecnológica (Etec) da vacina covid-19, firmada pela Fiocruz e pela AstraZeneca durante a pandemia.



<https://www.youtube.com/live/ba3rNNr02wM?feature=share>

Transferência tecnológica da vacina contra covid-19 AZD122

A transferência de tecnologia da vacina AZD122 para o Brasil ocorreu em um projeto de duas fases. A primeira, conforme formalizado na Etec, envolvia a transferência de tecnologia de formulação, envase e controle de qualidade da vacina, considerando o IFA sendo produzido por uma empresa de manufatura contratada (Contract Manufacturing Organizations – CMO) pela AstraZeneca e depois importado para o Brasil. A segunda fase, de acordo com o CTT, contemplava a transferência de tecnologia de produção do IFA, que, no final do projeto, possibilitaria ao Brasil produzir integralmente a vacina AZD122.

Em agosto de 2020, mesmo antes da assinatura da Etec, Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou a avaliação técnica das instalações e da infraestrutura necessárias, tanto para a produção do IFA quanto para o processamento final da vacina. Essa avaliação incluía a especificação das plataformas de processamento *up/downstream* e a elaboração dos ensaios de controle de qualidade. Para superar a falta de informações precedente à formalização da parceria entre as instituições, bem como mitigar o impacto decorrente dessa situação no prazo de execução do projeto, usou-se um processo genérico de cultivo de células de replicação viral como referência para as ações relacionadas à produção do IFA. A utilização de um processo genérico, em termos de firma, foi considerada uma inovação, porque possibilitou, além da escolha das áreas a serem utilizadas e/ou construídas, a especificação/aquisição de insumos e equipamentos para compor o processo de manufatura. A especificação dos insumos e equipamentos também foi suportada pela expertise dos fornecedores da AstraZeneca, sendo identificados ainda na fase de prospecção e avaliação tecnológica.

Paralelamente às definições técnicas de processo e aquisições, ainda em agosto de 2020, Bio-Manguinhos/Fiocruz começou a articulação de uma nova estrutura de gestão e governança para o projeto de transferência de tecnologia. Diferentemente dos demais projetos conduzidos pela instituição, a complexidade de transferir uma tecnologia em pleno desenvolvimento e a celeridade imposta pelo contexto pandêmico demandaram a criação de uma estrutura dedicada ao projeto, bem como uma nova rotina de gestão, o que também foi considerado uma inovação em termos de firma. Com o estabelecimento de seis pilares de gestão – 1) gestão integrada; 2) gestão de parcerias tecnológicas; 3) gestão da transferência tecnológica; 4) gestão de infraestrutura; 5) *compliance* regulatório; 6) gestão administrativa – e o suporte de uma consultoria externa em gestão integrada, por meio da nova estrutura de rotinas, tornou-se possível planejar e executar a transferência de tecnologia da vacina AZD122. Nesse contexto, um dos principais desafios, além da sincronização e da transferência das atividades do projeto para as rotinas organizacionais, foi a mitigação dos riscos que poderiam comprometer o prazo de disponibilização da vacina no Brasil. Com o objetivo de antecipar discussões sobre potenciais riscos e identificar ações para contorná-los, Bio-Manguinhos/Fiocruz estabeleceu uma rotina de monitoramento de riscos, outra

inovação em termos de firma, que auxiliou a executar o projeto em oito meses até o início do escalonamento da formulação, do envase e do controle de qualidade (Lang, 2021a), e um ano e quatro meses até o início do escalonamento da produção do IFA (Fiocruz, 2021a) – processos que, juntos, tradicionalmente são executados entre dois e três anos (Hamidi *et al.*, 2014).

Ainda em agosto de 2020, ao mesmo tempo que se estabeleciam as novas rotinas de gestão e governança, Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou a fase de preparação do sistema de manufatura. Esta fase iniciou-se pelos processos de formulação, envase e controle de qualidade, que no final de dezembro de 2020 foram certificados quanto às condições técnicas de operação pela Anvisa (Brasil, 2020b). Como na primeira fase do projeto, o IFA seria produzido por uma das CMOs da AstraZeneca, mais especificamente pela fabricante chinesa WuXi Biologics. Também foi necessário que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária a certificasse quanto às Boas Práticas de Fabricação (BPF), o que ocorreu presencialmente em dezembro de 2020. Nesse mesmo período, chegaram os equipamentos e insumos para o processamento do IFA. Quatro meses depois, em abril de 2021, a Anvisa também concederia a certificação técnica de operação para produção do IFA no Brasil (Fiocruz, 2021b). Assim como na fase de preparação, a fase de execução da manufatura ocorreu em dois estágios. O primeiro envolveu a produção dos lotes de pré-validação e validação da vacina com o IFA importado, em março de 2021 (Lang, 2021a); o segundo, a produção dos lotes de pré-validação e validação da vacina com o IFA nacional, em agosto de 2021 (Fiocruz, 2021a). Em ambas as ocasiões, com os testes de consistência e estabilidade dentro dos parâmetros especificados, foi possível iniciar o escalonamento da produção.

Além do monitoramento do projeto e da parceria com a AstraZeneca, a transferência da tecnologia da vacina AZD122 para o Brasil demandou de Bio-Manguinhos/Fiocruz o monitoramento do produto, do portfólio e de assuntos públicos. Em relação ao produto, em abril de 2021, a Agência Médica Europeia (EMA) concluiu que coágulos de sangue incomuns com plaquetas sanguíneas baixas deveriam ser listados como efeitos colaterais extremamente raros associados à vacina (EMA, 2021), o que levaria a instituição a atualizar as informações de bula.

No que tange ao portfólio, a partir de agosto de 2020, a atenção de Bio-Manguinhos/Fiocruz se voltou aos produtos potencialmente afetados pela decisão de internalizar a tecnologia de produção do IFA, formulação, envase e controle de qualidade da vacina AZD122. Considerando-se o processo de produção do IFA, três projetos em execução, o de beta-INF, golimumabe e eritropoetina foram postergados. Quanto ao processamento final, as vacinas de febre amarela e tríplice viral, embora afetadas, não tiveram suas entregas comprometidas no Programa Nacional de Imunizações (PNI). O mesmo não ocorreu para infliximabe, pólio inativada e pneumococos, que tiveram seus tempos de entrega comprometidos. Por fim, o monitoramento e a articulação de ações relacionadas aos assuntos públicos foram pauta desde o início da fase de prospecção e avaliação tecnológica. Bio-Manguinhos/Fiocruz é uma instituição pública, portanto, todas as decisões associadas ao combate da pandemia, principalmente aquelas relacionadas à vacina, além de auditadas por órgãos governamentais, demandaram sua divulgação nacional.

Saiba mais

Vídeo: Na rotulagem e embalagem, as vacinas recebem rótulos com identificação de número de lote, data de fabricação, validade e demais informações técnicas. Na sequência, as vacinas serão acomodadas nas embalagens e estarão prontas para o envio.



https://www.youtube.com/watch?v=KN7S6Rc_gBE&list=PLdKYoWeXc_2I3q_MZRh-SzdUogS_IBjKB&index=4

Preparação do mercado, registro e introdução da vacina contra covid-19 (AZD122) no Brasil

A partir da seleção da tecnologia e do parceiro tecnológico, em junho de 2020, Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou a etapa de preparação do mercado. Nesta etapa, foram definidas as estratégias de fornecimento e preço, as quais contemplavam a entrega de 100,4 milhões de doses da vacina ao Sistema Único de Saúde (SUS), até dezembro de 2021, a um preço entre US\$ 2,50 e US\$ 4,00 por dose. A formalização dessas estratégias ocorreu, primeiramente, pela assinatura da Etec (Lima, Medeiros & Mueller, 2020), em setembro de 2020, e em seguida pela divulgação dos cronogramas de registro e produção da vacina, em dezembro do mesmo ano (Vacina de..., 2020).

Simultaneamente, desenvolveu-se a etapa de registro, que teve início em setembro de 2020 com o encaminhamento do primeiro pacote de documentos dos ensaios clínicos à Anvisa (Valverde, 2020). Esse encaminhamento parcial foi possível em razão da adoção do processo de submissão contínua (EMA, 2020), que, diferentemente da via tradicional, permitiu às autoridades regulatórias revisarem os documentos de requisição paralelamente à execução dos ensaios clínicos, o que foi considerado uma inovação, como já mencionado. Esse mecanismo trouxe celeridade ao processo, possibilitando à vacina AZD122 ser registrada no Brasil, considerando a produção com IFA importado, seis meses após o primeiro envio (Lang, 2021b), e com o IFA nacional, 1,3 ano após a primeira submissão (Lang, 2022) – duração inferior em comparação com os dois anos, em média, derivados do processo de submissão tradicional (Biswas, 2014; Plotkin *et al.*, 2018; Van de Burgwal *et al.*, 2018; Velho *et al.*, 2017).

Ainda em relação à etapa de registro, em âmbito nacional, duas outras inovações foram identificadas. A primeira se refere à autorização de uso emergencial, que, habilitada pela RDC n. 444/2020 (Anvisa, 2020a), possibilitou o uso de vacinas ainda não registradas e, em consequência, antecipou a disponibilização da vacina AZD122 no Brasil em aproximadamente três meses (Fiocruz, 2021c). A segunda inovação está relacionada a procedimento extraordinário de pós-registro, que mediante a RDC n. 415/2020 (Anvisa, 2020b), permitiu a célere alteração do registro da vacina com o IFA importado para a vacina com o IFA nacional.

Após a preparação do mercado, concomitantemente à etapa de registro, iniciou-se a implementação nacional, que a partir da articulação de Bio-Manguinhos/Fiocruz com o governo federal e demais partes interessadas resultou na inclusão da vacina AZD122 no PNI, em dezembro de 2020 (Brasil, 2020c). Em âmbito nacional, a inclusão de uma vacina sem registro definitivo no PNI foi considerada uma inovação, porque possibilitou o início imediato da vacinação em dois momentos: o primeiro, após a aprovação do uso emergencial, e o segundo, após a concessão do registro definitivo. Em relação ao primeiro momento, em janeiro de 2021, Bio-Manguinhos/

Fiocruz liberou ao MS dois milhões de doses da vacina AZD122, importadas do Instituto Serum, na Índia (Moehlecke, 2021). No segundo momento, em março de 2021, Bio-Manguinhos/Fiocruz entregou ao PNI 4,2 milhões de doses da vacina produzida no Brasil, com IFA importado (Valverde, 2021a). Por fim, em fevereiro de 2022, após fornecer mais de 155 milhões de doses ao PNI, Bio-Manguinhos/Fiocruz entregou os primeiros lotes da vacina AZD122 produzida integralmente no Brasil, selando a autonomia nacional na produção da vacina contra covid-19 em menos de dois anos após a declaração da pandemia.

Saiba mais

Vídeo: Bio-Manguinhos/Fiocruz recebeu, no dia 7/1/2021, parecer favorável da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para alteração no registro da vacina covid-19 (recombinante), que solicitou a inclusão da fundação também como produtora do ingrediente farmacêutico ativo (IFA).



https://www.youtube.com/watch?v=BDPawMA_pME

PROJETOS DE VACINAS CANDIDATAS CONTRA A COVID-19 EM DESENVOLVIMENTO EM BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

Desde o início de 2020, Bio-Manguinhos/Fiocruz tem liderado iniciativas nas frentes de diagnóstico, prevenção e tratamento da covid-19 (ver capítulo 3). Dentre as ações de prevenção, destaca-se o projeto de transferência de tecnologia da vacina de vetores virais AZD122, desenvolvida pela Universidade de Oxford, licenciada pela biofarmacêutica AstraZeneca e hoje produzida integralmente no Brasil por Bio-Manguinhos/Fiocruz, conforme exposto no capítulo 8. No que se refere ao desenvolvimento de vacinas próprias, o instituto iniciou três projetos: vacina de peptídeos sintéticos; vacina de subunidades proteicas; e vacina de RNA autorreplicativo. O primeiro se encontra finalizado, e os dois últimos ainda estão em curso, conforme exposto nas próximas subseções.

Projeto da vacina de peptídeos sintéticos

Em janeiro de 2020, quando começaram os rumores de que a covid-19, doença infecciosa causada pelo coronavírus Sars-CoV-2, poderia chegar ao Brasil, Bio-Manguinhos/Fiocruz deu início às ações de combate à nova doença por meio da frente de diagnóstico (ver capítulo 5). Na época, a diretoria do instituto solicitou a um de seus laboratórios, o de Tecnologia em Anticorpos Monoclonais (Latam), que colocasse sua expertise na predição de epítomos a serviço da produção de testes para diagnóstico.

A predição de epítomos para o novo coronavírus teve início com a finalidade de diagnóstico. No entanto, os epítomos também podem ser utilizados como antígenos em vacinas sintéticas (Defendi, Madeira & Borschiver, 2022). Essa possibilidade fez com que Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciasse, no fim de janeiro de 2020, o desenvolvimento de uma vacina candidata contra a covid-19 utilizando a plataforma tecnológica de peptídeos sintéticos (Valverde, 2021b). Após a identificação dos peptídeos – biomoléculas formadas por dois ou mais epítomos – em modelos computacionais *in silico*, eles foram produzidos por meio de síntese química e posteriormente validados em testes *in vitro* (Lobo & Schueler, 2020). Tradicionalmente, na formulação desse

tipo de vacina, os peptídeos são acoplados a nanopartículas que funcionam como uma forma de *entrega*. Essas nanopartículas – de ouro, no caso de Bio-Manguinhos/Fiocruz –, além de apresentarem ao sistema imune peptídeos com imunogenicidade reforçada, são capazes de ativar a sua defesa (Caride *et al.*, 2022).

Com resultados satisfatórios obtidos nos testes *in vitro*, em julho de 2020, a vacina candidata avançou para a fase pré-clínica (Fiocruz, 2020), em que a formulação é testada em modelos animais, também conhecidos como testes *in vivo*. Essa fase de testes se desenvolveu em paralelo ao projeto de transferência de tecnologia da vacina de Oxford/AstraZeneca (AZD122) e se estendeu até dezembro de 2021 – porque as obras de adequação do Laboratório de Experimentação Animal (Laean) às atividades de nível NBA-3 somente ficaram prontas em abril de 2021 (Pereira, 2021). Os resultados da fase pré-clínica não foram satisfatórios, motivo pelo qual Bio-Manguinhos/Fiocruz optou por não seguir adiante com o projeto.

De certa forma, os resultados negativos não surpreenderam, visto que o processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos imunizantes é dotado de riscos e incertezas (Plotkin *et al.*, 2018), principalmente em se tratando de uma doença complexa como a covid-19 e de uma plataforma tecnológica difícil de se trabalhar, como a de peptídeos sintéticos. No entanto, a experiência não foi perdida, pois o acúmulo de aprendizagem em relação à plataforma contribui para outros projetos que estão sendo conduzidos na instituição, como o desenvolvimento de vacinas terapêuticas contra o câncer, por exemplo. Além disso, a instanciação de pesquisas de uma linha de produtos (diagnósticos) para outra (vacinas) reforça a capacidade dinâmica de Bio-Manguinhos/Fiocruz em articular sua estrutura e seus recursos para enfrentar emergências de saúde pública, como a vivenciada na pandemia de covid-19.

Saiba mais

- **Método *in silico***: consiste na criação de novas moléculas com base em modelos computacionais que emulam estruturas e interações de organismos conhecidos.
- **Testes *in vitro***: consistem em testes laboratoriais realizados em ambiente controlado, normalmente executados em tubos de ensaio ou equipamentos semelhantes.
- **Testes *in vivo***: consistem em testes realizados com modelos animais (*hamsters*, chimpanzés etc.) para identificar níveis de eficácia e toxicidade.

Projeto da vacina de subunidades proteicas

O trabalho de Bio-Manguinhos/Fiocruz com a plataforma de subunidades proteicas teve início em 2003, com o projeto de uma vacina universal contra a leptospirose. Em janeiro de 2020, após 17 anos de experiência com a plataforma e estimulada pela declaração da OMS, que passou a considerar a covid-19 como uma ameaça de saúde pública global (Wrapp *et al.*, 2020), a diretoria do instituto solicitou ao Laboratório de Tecnologia Recombinante (Later) que produzisse algumas proteínas do novo coronavírus (Sars-CoV-2) utilizando sua principal expertise, a expressão de proteínas recombinantes em bactérias. Assim como no projeto de subunidades proteicas, a avaliação de proteínas e alvos começou primeiramente com a finalidade de diagnóstico, rapidamente se expandindo para o desenvolvimento de uma vacina candidata.

Com a impossibilidade de se manipular o vírus Sars-CoV-2 no Later na época, em fevereiro de 2020, a partir do sequenciamento genético do novo vírus disponibilizado por pesquisadores chineses (WHO, 2020), os pesquisadores do instituto selecionaram fragmentos das proteínas S e N (núcleo capsídeo) e encomendaram a construção de suas moléculas (proteína + vetor) com parceiros especializados em síntese proteica. O instituto recebeu a síntese das proteínas em abril de 2020, período a partir do qual os pesquisadores do Later se concentraram nos processos de expressão e purificação das moléculas recebidas. Após finalizar a purificação, em julho de 2020, foram realizados testes *in vitro* com a intenção de verificar se as proteínas S e N eram reconhecidas por soros de indivíduos contaminados com covid-19. No mesmo período, ainda *in vitro*, as proteínas foram também testadas com anticorpos específicos, como antiproteínas S e N. Em ambos os testes, os resultados se mostraram satisfatórios.

Em seguida, entre agosto e dezembro de 2020, com o objetivo de avaliar a imunogenicidade e a resposta celular, experimentos iniciais foram realizados em camundongos, modelo animal disponível no Laean na ocasião. As proteínas S e N foram testadas isoladamente, conjugadas, e em duas concentrações, totalizando seis formulações distintas. No final dos primeiros testes com animais, as formulações contendo as proteínas conjugadas, nas duas concentrações, seguiram para as próximas etapas.

Os testes seguintes ocorreram em abril e maio de 2021. Na ocasião, foram realizados em *hamsters*, com o objetivo de definir a concentração mais adequada, bem como de avaliar um novo adjuvante. Os resultados indicaram a formulação com maior concentração de proteínas e com o uso do novo adjuvante como a melhor alternativa. Posteriormente, outros dois novos testes foram conduzidos com a alternativa selecionada: o primeiro, entre outubro de 2021 e janeiro de 2022; o segundo, entre janeiro e maio de 2022, ambos utilizando camundongos transgênicos (k-18). O objetivo desses testes era avaliar a sobrevivência dos animais, a histopatologia² dos órgãos e a carga viral. Também por conta das obras de adequação do Laean às atividades de nível NBA-3, a realização e a análise dos dois últimos testes atrasaram, não tendo sido finalizadas até o momento desta publicação.

O próximo *gate* do projeto, após a divulgação e a avaliação dos resultados dos testes com pequenos animais, é decidir se a vacina candidata segue para os ensaios com primatas – porque a plataforma tecnológica de subunidades proteicas apresenta complicadores relacionados ao rendimento do processo de obtenção de proteínas, o que, se não for classificado como bom ou ótimo, pode inviabilizar economicamente a produção da vacina. Caso os resultados dos testes com pequenos animais e a avaliação técnico-econômica sejam positivos, estima-se que a vacina entre na fase clínica ainda em 2023.

Projeto da vacina de RNA autorreplicativo

Em 2019, com base em suas competências em vacinologia e biologia molecular, Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou um projeto de vacina terapêutica contra o câncer. A exemplo de outras empresas, como BioNTech e Moderna, o instituto também adotou a plataforma tecnológica de RNA no desenvolvimento de sua vacina. O projeto estava na fase de exploração e descoberta (Van de Burgwal *et al.*, 2018), com os pesquisadores trabalhando no desenho do plasmídeo (*in silico*), quando começaram a ser notificados os primeiros casos de covid-19, em Wuhan, na China, em dezembro de 2019 (Huang *et al.*, 2020). À medida que o surto de covid-19 começou a tomar proporções de uma pandemia, os pesquisadores envolvidos no projeto da vacina contra o câncer voltaram suas atenções para o vírus causador da nova doença, o Sars-CoV-2. Entre janeiro e março

² A histopatologia avalia como uma doença afeta um conjunto de células.

de 2020, o instituto começou o contato com empresas de biotecnologia na busca de plasmídeos não proprietários. No entanto, as empresas contatadas não demonstraram interesse em compartilhar seus plasmídeos, o que levou Bio-Manguinhos/Fiocruz, nos meses de abril e maio de 2020, a decidir por desenvolver um plasmídeo proprietário.

O desenho das estruturas dos plasmídeos para a vacina contra a Covid-19 teve início em junho de 2020. Assim como no desenvolvimento da vacina contra o câncer, optou-se por utilizar dois antígenos diferentes. O primeiro deles foi a proteína S, mais especificamente sua porção S1, com o objetivo de estimular a produção de anticorpos neutralizantes. O segundo, por sua vez, foi a proteína N, um antígeno extraído do núcleo capsídeo, mais conservado e com capacidade de induzir resposta celular. Para tornar essa estratégia possível, foi necessário utilizar um RNA do tipo autorreplicativo, também chamado de *self-amplifying* (saRNA), capaz de codificar até quatro proteínas além do antígeno vacinal ou gene de interesse (Blakney, 2021). A adoção do saRNA é considerada uma inovação, porque dá origem a uma segunda geração de vacinas de mRNA que apresentam melhor resposta imune e maior proteção contra novas variantes. A escolha de Bio-Manguinhos/Fiocruz por essa estratégia não se baseou apenas nos benefícios citados anteriormente, mas também no fato de a plataforma demandar menor complexidade e custos de produção, assim como possibilitar uma escala de doses superior à de outras vacinas de mRNA (Lang, 2021c).

O desenho do primeiro plasmídeo ficou pronto em outubro de 2020. Era uma espécie de plasmídeo teste (protótipo), que expressava uma proteína verde fluorescente (GFP) e não ainda as proteínas do vírus Sars-CoV-2. A intenção era testar se o plasmídeo tinha condições de expressar a proteína GFP na célula hospedeira, que a deixaria verde em caso de contaminação. Com o desenho finalizado, Bio-Manguinhos/Fiocruz encomendou a construção do plasmídeo, que chegou à instituição em janeiro de 2021. Ainda em janeiro, foram realizados ensaios *in vitro*, e o plasmídeo teste foi capaz de expressar a proteína de interesse. Após demonstrar bons resultados, duas novas estruturas foram desenhadas, mas agora considerando as proteínas do vírus Sars-CoV-2. Com o objetivo de otimizar a resposta imunológica, cada estrutura contemplava dois antígenos (proteínas S e N), os quais haviam sido modificados geneticamente para atingir compartimentos distintos da célula hospedeira. Após encomendados, os plasmídeos foram entregues a Bio-Manguinhos/Fiocruz em junho de 2021 e rapidamente entraram em testes *in vitro*, os quais também apresentaram bons resultados. De maneira subsequente, em julho de 2021, os plasmídeos seguiram para os testes *in vivo*, utilizando *hamsters*, modelo animal disponível no Laean na época.

No mesmo período, especificamente em abril de 2021, a OMS lançou uma chamada mundial para aumentar a capacidade de produção e ampliar o acesso (livre de taxas) às vacinas contra a covid-19 nas Américas (Lang, 2021c). Ao ver a chamada, os pesquisadores de Bio-Manguinhos/Fiocruz entenderam que o instituto teria não apenas capacidade intelectual, mas também condições de infraestrutura e suporte institucional para concorrer ao edital. A articulação interna dos pesquisadores junto à diretoria do instituto se desenvolveu de abril a maio de 2021 e, com base nos resultados dos ensaios *in vitro* realizados com o plasmídeo teste, resultou na permissão para Bio-Manguinhos/Fiocruz responder à chamada.

A documentação requerida foi então organizada e submetida à OMS em junho. Na ocasião, cerca de trinta empresas e instituições científicas latino-americanas participaram. O processo de escolha foi realizado por um comitê de especialistas independentes (PDVAC) que, no final de setembro de 2021, selecionou Bio-Manguinhos/Fiocruz como centro para desenvolvimento e produção de vacinas com tecnologia de RNA mensageiro na América Latina (Brasil, 2021). Segundo a OMS, a escolha do instituto ocorreu em razão de sua longa tradição na produção

de vacinas e nos promissores avanços apresentados no desenvolvimento da vacina de RNA autorreplicativo, considerada uma inovação no combate ao Sars-CoV-2 (Lang, 2021c). A iniciativa utilizou recursos do Ministério da Saúde e de emendas parlamentares em seu desenvolvimento.

Como resultado da seleção, a OMS colocou à disposição de Bio-Manguinhos/Fiocruz uma equipe de especialistas internacionais, de empresas como Croda e Avanti Polar Lipids, do Reino Unido, que têm experiência nos diferentes aspectos de desenvolvimento e produção de vacinas de RNA. Em outubro de 2021, após revisarem o desenho dos plasmídeos para o Sars-CoV-2, os quais se encontravam em testes com *hamsters* na época, os especialistas sugeriram algumas alterações para aumentar o nível de estabilidade da vacina. As alterações foram implementadas e, em novembro de 2021, três novas construções foram encomendadas. As novas construções chegaram ao instituto em março de 2022 e foram combinadas em duas formulações, dando origem a seis variações da mesma vacina candidata, que entraram em testes pré-clínicos em abril de 2021. Os primeiros experimentos serviram para definir a versão da vacina mais promissora, a qual seguiu para os testes de proteção cruzada, realizados com primatas e pequenos animais, entre maio e setembro de 2022.

Paralelamente à condução dos ensaios pré-clínicos, desenvolveu-se o planejamento dos estudos clínicos de fases I/II e II/III, com início previsto para setembro de 2022 e término estimado para o final de 2023. O planejamento dos estudos clínicos foi bastante desafiador, tanto para Bio-Manguinhos/Fiocruz quanto para a OMS, dada a complexidade de se comprovar a eficácia de um imunizante em uma população quase 80% vacinada. No mesmo período, realizou-se o projeto da área produtiva na planta-piloto e foi feita a aquisição dos equipamentos de produção, com instalação prevista até dezembro de 2022. O projeto continua em curso, e os bons resultados obtidos na fase pré-clínica, juntamente com o apoio da OMS, indicam um caminho promissor para o desenvolvimento e a produção da primeira vacina brasileira contra a covid-19 utilizando a tecnologia de RNA autorreplicativo.

Saiba mais

Vídeo: Conheça a plataforma tecnológica inovadora de vacinas de mRNA e entenda como elas são produzidas.

<https://www.youtube.com/watch?v=gjDhjtLD5c4>



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apresentou-se neste capítulo, inicialmente, a história da vacina de vetor viral recombinante contra a covid-19 desenvolvida pela Universidade de Oxford, licenciada pela biofarmacêutica AstraZeneca e produzida no Brasil pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz. Em seguida, foram expostos outros três projetos de desenvolvimento de vacinas, incluindo os de subunidades proteicas e de RNA autorreplicativo, ainda em andamento no instituto. No curso dessa história, foram identificados os desafios e inovações que tornaram possível a produção da primeira vacina integralmente brasileira contra a covid-19, a AZD122, em menos de dois anos após a declaração da pandemia, além da seleção de Bio-Manguinhos/Fiocruz como centro para desenvolvimento e produção de vacinas com tecnologia de RNA mensageiro na América Latina.

O desenvolvimento dessas vacinas, especialmente a de vetores virais e de RNA autorreplicativo, configura um passo importante para que o Brasil obtenha o domínio tecnológico de plataformas fundamentais para o avanço da pesquisa, o desenvolvimento e a produção de imunobiológicos. Esses projetos reafirmam o compromisso de Bio-Manguinhos/Fiocruz com a ciência e a tecnologia a serviço da população brasileira. Mais do que isso, eles revertem a lógica dominante de receptor para desenvolvedor/transferidor de tecnologia. Por fim, é evidente que a capacidade intelectual em pesquisa é fundamental, mas sem o apoio institucional, em todas as suas dimensões, nada do que foi conquistado até aqui e o que ainda se almeja conquistar seria possível.

REFERÊNCIAS

ABDULJALEEL, Z.; AL-ALLAF, F. A. & AZIZ, S. A. Peptides-based vaccine against SARS-nCoV-2 antigenic fragmented synthetic epitopes recognized by T cell and β -cell initiation of specific antibodies to fight the infection. *Bio-Design and Manufacturing*, 4(3): 490-505, 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução de diretoria colegiada - RDC n. 444, de 10 dez. 2020. Estabelece a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (Sars-CoV-2). *Diário Oficial da União*, Brasília, 2020a. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6134216/RDC_444_2020_.pdf/f23f3e74-e0da-4672-ac53-d24ffeb24a85>. Acesso em: 17 mar. 2022

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução de diretoria colegiada - RDC n. 415, de 26 ago. 2020. Define novos critérios e procedimentos extraordinários para tratamento de petições de registro e mudanças pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo coronavírus. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2020b. Disponível em: <www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-415-de-26-de-agosto-de-2020-274387454>. Acesso em: 17 mar. 2022.

ALHARBI, N. K. *et al.* ChAdOx1 and MVA based vaccine candidates against MERS-CoV elicit neutralising antibodies and cellular immune responses in mice. *Vaccine*, 35(30): 3.780-3.788, 2017.

BISWAS, K. The pharmaceutical value chain - an introduction. In: BISWAS, K. *Pharma's Prescription: how the right technology can save the pharmaceutical business*. s.l.: Elsevier, 2014.

BLAKNEY, A. The next generation of RNA vaccines: self-amplifying RNA. *Biochemist*, 43(4): 14-17, 2021.

BOSAEED, M. *et al.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 MERS vaccine candidate in healthy Middle Eastern adults (MERS002): an open-label, non-randomised, dose-escalation, phase 1b trial. *The Lancet Microbe*, 3(1): e11-e20, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ofício n. 743/2020/DATDOF/CGGM/GM/MS. Manifestação em resposta à carta do embaixador britânico no Brasil referente à vacina contra covid19 - AstraZeneca/Oxford. Brasília: Ministério da Saúde, 2020a. Disponível em: <<https://static.poder360.com.br/2020/06/oficio-pazuello-reino-unido-vacina.pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa encerra inspeção na fábrica da vacina da AstraZeneca, 11 dez. 2020b. Disponível em: <www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-encerra-inspecao-na-fabrica-da-astrazeneca>. Acesso em: 5 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19*. Brasília: Ministério da Saúde, 2020c.

BRASIL. Medida Provisória n. 994, de 6 ago. 2020. Crédito extraordinário - produção e disponibilização de possível vacina contra o coronavírus (covid-19). *Diário Oficial da União*, Brasília, 2020d. Disponível em: <<https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=MPV&numero=994&ano=2020&data=06/08/2020&ato=498ATVU9EMZpWT498>>. Acesso em: 18 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Escolhido pela OMS, Brasil vai sediar centro de transferência de tecnologia de vacinas, 22 set. 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/setembro/escolhido-pela-oms-brasil-vai-sediar-centro-de-transferencia-de-tecnologia-de-vacinas>>. Acesso em: 11 abr. 2022.

CANVA.COM. Site. Disponível em: <www.canva.com>. Acesso em: set. 2023.

CARIDE, E. *et al.* A avaliação tecnológica das vacinas candidatas contra a covid-19. In: MEDEIROS, M. Z. *et al.* *A Primeira Vacina 100% Brasileira contra a Covid-19: a conquista de Bio-Manguinhos/Fiocruz*. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2022.

COMITÊ TÉCNICO DE AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE PRONTIDÃO TECNOLÓGICA BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. Termo de Referência - encomenda tecnológica da vacina candidata para Covid-19. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020.

DEFENDI, H. G. T.; MADEIRA, L. S. & BORSCHIVER, S. Analysis of the Covid-19 vaccine development process: an exploratory study of accelerating factors and innovative environments. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 17: 555-571, 2022.

DICKS, M. D. J. *et al.* A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS One*, 7(7), 2012.

DINDA, A. K.; TRIPATHI, S. K. & JOHN, B. Revisiting regulatory framework in India for accelerated vaccine development in pandemics with an evidence-based fast-tracking strategy. *Indian Journal of Medical Research*, 152(1): 156-163, 2020.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). EMA starts first rolling review of a Covid-19 vaccine in the EU, 1 out. 2020. Disponível em: <www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-covid-19-vaccine-eu>. Acesso em: 28 jul. 2021.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). AstraZeneca's Covid-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets, 7 abr. 2021. Disponível em: <www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>. Acesso em: 13 ago. 2021.

FERRAZ, L. G. W. *Vacinas à base de subunidade proteica para prevenção da covid-19: mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes*. Brasília: Ministério da Economia, 2021.

FOLEGATTI, P. M. *et al.* Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020a.

FOLEGATTI, P. M. *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against Sars-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 2020b. Disponível em: <www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620316044>. Acesso em: 10 abr. 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Covid-19: Fiocruz vai iniciar estudos pré-clínicos para vacina. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 10 jun. 2020. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-fiocruz-vai-iniciar-estudos-pre-clinicos-para-vacina>>. Acesso em: 4 abr. 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Vacina covid-19: Fiocruz entrega 80 milhões de doses e inicia produção 100% nacional. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 30 jul. 2021a. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/vacina-covid-19-fiocruz-entrega-80-milhoes-de-doses-e-inicia-producao-100-nacional>>. Acesso em: 27 set. 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Inspeção da Anvisa para produção de IFA da vacina covid-19 (recombinante) é satisfatória - Bio-Manguinhos/Fiocruz. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/2351-inspecao-da-anvisa-para-producao-de-ifa-da-vacina-covid-19-recombinante-e-satisfatoria>. Acesso em: 5 ago. 2021b.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Covid-19: Anvisa autoriza uso emergencial da vacina da Fiocruz. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 18 jan. 2021c. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-anvisa-autoriza-uso-emergencial-da-vacina-da-fiocruz>>. Acesso em: 9 ago. 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Quem somos. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/home/quem-somos>. Acesso em: 27 jan. 2022.

GARRISON, C. How the 'Oxford' Covid-19 vaccine became the 'AstraZeneca' Covid-19 vaccine. *Medicines Law & Policy*, 2020.

HAMIDI, A. *et al.* Lessons learned during the development and transfer of technology related to a new Hib conjugate vaccine to emerging vaccine manufacturers. *Vaccine*, 32(33): 4.124-4.130, 2014.

HANNEY, S. R. *et al.* From Covid-19 research to vaccine application: why might it take 17 months not 17 years and what are the wider lessons? *Health Research Policy and Systems*, 18(1), 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10.223): 497-506, 2020.

- KEMP, A. AstraZeneca and Oxford University announce landmark agreement for Covid-19 vaccine, 30 Apr. 2020. Disponível em: <www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-and-oxford-university-announce-landmark-agreement-for-covid-19-vaccine.html>. Acesso em: 27 jul. 2021.
- KREMER, M. Creating markets for new vaccines. Part I: rationale. *The University of Chicago Journals*, 1: 35-72, 2000a.
- KREMER, M. Creating markets for new vaccines. Part II: design issues. *The University of Chicago Journals*, 1: 73-118, 2000b.
- LANG, P. Fiocruz inicia operação de produção em larga escala da vacina covid-19. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 9 mar. 2021a. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-inicia-operacao-de-producao-em-larga-escala-da-vacina-covid-19>>. Acesso em: 3 ago. 2021.
- LANG, P. Fiocruz recebe primeiro registro da Anvisa para vacina covid-19 produzida no Brasil. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 12 mar. 2021b. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-recebe-primeiro-registro-da-anvisa-para-vacina-covid-19-produzida-no-brasil>>. Acesso em: 9 ago. 2021b.
- LANG, P. Fiocruz é selecionada como *hub* da OMS para vacina de mRNA. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 21 set. 2021c. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-e-selecionada-como-hub-da-oms-para-vacina-de-mrna>>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- LANG, P. Fiocruz recebe registro da vacina covid-19 100% nacional. *Agência Fiocruz de Notícias*, Rio de Janeiro, 7 jan. 2022. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/fiocruz-recebe-registro-da-vacina-covid-19-100-nacional>>. Acesso em: 27 jan. 2022.
- LIMA, N. T.; MEDEIROS, M. Z. & MUELLER, G. Termo de contrato de encomenda tecnológica n. 01/2020 Fiocruz, Bio-Manguinhos e AstraZeneca, 2020. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/documento/termo-de-contrato-de-encomenda-tecnologica-01/20>>. Acesso em: 20 jul. 2021.
- LIMA, N. T.; MEDEIROS, M. Z. & MUELLER, G. Contrato de transferência de tecnologia. Rio de Janeiro: Fiocruz/ Bio-Manguinhos e AstraZeneca, 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/documento/contrato-de-transferencia-tecnologica-entre-astrazeneca-e-fiocruz>>. Acesso em: 20 jul. 2021.
- LIU, C. *et al.* Research and development on therapeutic agents and vaccines for Covid-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Central Science*, 6(3): 315-331, 2020.
- LOBO, D. & SCHUELER, P. Vacina nacional de Bio-Manguinhos/Fiocruz para novo coronavírus entrará em estudo pré-clínico, 16 jun. 2020. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1829-vacina-nacional-de-bio-manguinhos-fiocruz-para-novo-coronavirus-entrara-em-estudo-pre-clinico>. Acesso em: 5 abr. 2022.
- MAIA, M. L. S. *et al.* Ensaios clínicos. In: MEDEIROS, M. Z. *et al.* (Orgs.). *A Primeira Vacina 100% Brasileira contra a Covid-19: a conquista de Bio-Manguinhos/Fiocruz*. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2022.
- MAYO CLINIC. Different types of Covid-19 vaccines: how they work. Disponível em: <www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/different-types-of-covid-19-vaccines/art-20506465>. Acesso em: 4 abr. 2022.
- MOEHLECKE, R. Vacina covid-19: Fiocruz libera dois milhões de doses e imuniza profissionais de saúde. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 25 jan. 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/vacina-covid-19-fiocruz-libera-dois-milhoes-de-doses-e-imuniza-profissionais-de-saude>>. Acesso em: 9 ago. 2021.
- MULLIGAN, M. J. *et al.* Phase 1/2 study of Covid-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*, 586: 589-593, 2020.
- O'SULLIVAN, C.; RUTTEN, P. & SCHATZ, C. Why tech transfer may be critical to beating Covid-19. McKinsey & Company, 23 July 2020. Disponível em: <www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/why-tech-transfer-may-be-critical-to-beating-covid-19> Acesso em: 10 ago. 2021.
- OXFORD. About the Covid-19 vaccine trials. Disponível em: <<https://covid19vaccintrial.co.uk/about>>. Acesso em: 27 jul. 2020a.
- OXFORD. Oxford team to begin novel coronavirus vaccine research - University of Oxford. Disponível em: <www.ox.ac.uk/news/2020-02-07-oxford-team-begin-novel-coronavirus-vaccine-research>. Acesso em: 28 jul. 2020b.
- PEREIRA, R. Laboratório de Bio-Manguinhos agora é NBA-3. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 19 abr. 2021. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/2328-laboratorio-de-bio-manguinhos-agora-e-nba-3>. Acesso em: 7 abr. 2022.

- PFIZER. Vacina de RNA mensageiro. Disponível em: <www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/vacina-de-rna-mensageiro#:~:text=Assim como as vacinas comuns,a resposta imunológica do corpo>. Acesso em: 6 abr. 2022.
- PLOTKIN, S. A. *et al.* *Plotkin's Vaccines*. 7. ed. s.l.: Elsevier, 2018.
- RAMASAMY, M. N. *et al.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet*, 396(10.267): 1.979-1.993, 2020.
- RAWAT, K.; KUMARI, P. & SAHA, L. Covid-19 vaccine: a recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. *European Journal of Pharmacology*, 892: 173751, 2021.
- RIBET, K. What is Covid-19 vaccine efficacy?, 2021. Disponível em: <www.gavi.org/vaccineswork/what-covid-19-vaccine-efficacy?gclid=EAlaIQobChMIjbbCtpvS9QIVlAyRCh3iVQzzEAAAYASAAEgJFevD_BwE>. Acesso em: 27 jan. 2022.
- VACINA DE Oxford: veja o cronograma de produção da Fiocruz. *G1*, Rio de Janeiro, 30 dez. 2020. Disponível em: <<https://g1.globo.com/rj/rio-de-janeiro/noticia/2020/12/30/vacina-de-oxford-veja-o-cronograma-de-producao-da-fiocruz.ghtml>>. Acesso em: 27 set. 2021.
- VALVERDE, R. Processo de submissão continuada permite aprovação mais rápida. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 5 nov. 2020. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/processo-de-submissao-continuada-permite-aprovacao-mais-rapida>>. Acesso em: 9 ago. 2021.
- VALVERDE, R. Fiocruz entrega ao PNI primeiro lote de vacinas covid-19. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 17 mar. 2021a. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-entrega-ao-pni-primeiro-lote-de-vacinas-covid-19>>. Acesso em: 9 ago. 2021.
- VALVERDE, R. Fiocruz desenvolve novas vacinas para enfrentar covid-19. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 31 mar. 2021b. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-desenvolve-novas-vacinas-para-enfrentar-covid-19>>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- VAN DE BURGWAL, L. H. M. *et al.* Towards improved process efficiency in vaccine innovation: the Vaccine Innovation Cycle as a validated, conceptual stage-gate model. *Vaccine*, 36(49): 7.496-7.508, 2018.
- VELHO, S. R. K. *et al.* Nível de maturidade tecnológica: uma sistemática para ordenar tecnologias [Technological Maturity Level: a system for ordering technologies]. *Parcerias Estratégicas*, 22(45): 119-140, 2017.
- VOYSEY, M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD122) against Sars-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 2021.
- WIJESUNDARA, D. K. *et al.* Rapid response subunit vaccine design in the absence of structural information. *Frontiers in Immunology*, 11(2.796), 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Archived: WHO Timeline - Covid-19, 2020. Disponível em: <www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>. Acesso em: 28 jul. 2021.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Tracking Sars-CoV-2 variants. Disponível em: <www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Acesso em: 4 jan. 2023.
- WRAPP, D. *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6.483): 1.260-1.263, 2020.

Governança, Gestão e Convivência com a Covid-19 em Bio-Manguinhos/Fiocruz

10

Neste capítulo, apresentam-se as ações de governança, gestão e convivência praticadas por Bio-Manguinhos/Fiocruz a fim de manter suas atividades essenciais de abastecimento ao Sistema Único de Saúde (SUS) operantes durante a pandemia da covid-19. Inicia-se com a exposição de motivos, diretrizes e objetivos que levaram à elaboração de um plano, inicialmente de contingência e posteriormente de convivência, para coordenar as operações da instituição durante o período pandêmico. Além disso, descreve-se a organização dos recursos humanos em grupos de trabalho e executivo, apresentando suas principais responsabilidades e as dos colaboradores do instituto. Em seguida, detalham-se os Planos de Convivência e de Gerenciamento do Sistema de Qualidade, expondo como a dinâmica da pandemia alterou as ações que os constituíam. Por fim, abordam-se iniciativas externas de monitoramento e controle da pandemia, assim como ações de financiamento e captação de recursos realizadas por Bio-Manguinhos/Fiocruz.

CONTEXTO, OBJETIVOS E DIRETRIZES

Desde que a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a pandemia de covid-19, houve uma mobilização expressiva das organizações para reduzir seus efeitos e preservar vidas (Gomes, Gauss & Lacerda, 2021). Com reconhecido histórico no combate a emergências de saúde pública no Brasil (ver capítulo 2) e ciente de seu papel de instituição pública, estratégica de Estado, em março de 2020 a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) lançou o seu Plano de Contingência (Freitas *et al.*, 2020), com o objetivo de estabelecer medidas de prevenção que assegurassem um ambiente institucional seguro e saudável, ao mesmo tempo que garantissem a manutenção das atividades essenciais. Com Bio-Manguinhos/Fiocruz não foi diferente; no dia 19 de março de 2020, o instituto lançou a primeira versão de seu Plano de Contingência (Miranda *et al.*, 2020).

Com a esperança de que a situação, por mais incerta que parecesse, fosse passar rapidamente, o objetivo inicial dos Planos de Contingência, tanto da Fiocruz quanto de Bio-Manguinhos/Fiocruz, era reduzir a circulação de pessoas e conseqüentemente minimizar a difusão do vírus, algo que deveria ser regulado e realizado com toda a rapidez e segurança que o contexto exigia.

No entanto, aproximadamente quatro meses após a divulgação da primeira versão do Plano de Contingência, a Fiocruz passou a discutir não mais como evitar o vírus, mas que ações deveriam ser implementadas para possibilitar uma convivência segura de seus colaboradores e parceiros durante a pandemia da covid-19. Em 31 de julho de 2020, ao compreender que a situação de contingência se estenderia mais do que o inicialmente esperado, a fundação lançou a primeira versão do seu Plano de Convivência, em substituição ao até então vigente Plano de Contingência (Fiocruz, 2022b). Pouco tempo depois, Bio-Manguinhos/Fiocruz também lançou a primeira versão do seu Plano de Convivência, no dia 8 de setembro de 2020 (Miranda *et al.*, 2021), com base nas diretrizes de: 1) assegurar condições para o cumprimento do distanciamento social; 2) construir mecanismos de informação e comunicação que promovessem a proteção da saúde; 3) garantir a todos os trabalhadores acesso a mecanismos de proteção e medidas de saúde e segurança no enfrentamento dos riscos da covid-19 no ambiente de trabalho; 4) oferecer atenção à saúde mental e apoio aos colaboradores e seus familiares; e, por fim, 5) promover o monitoramento e o acompanhamento das condições de saúde dos trabalhadores.

O Plano de Convivência de Bio-Manguinhos/Fiocruz tinha três objetivos principais, todos voltados à proteção das pessoas, seja de maneira objetiva e direta, quanto à saúde dos trabalhadores; seja de maneira indireta, no que se refere à manutenção das atividades essenciais para o abastecimento do Sistema Único de Saúde (SUS). Assim, eram objetivos do plano (Miranda *et al.*, 2021): 1) estabelecer medidas de prevenção que assegurassem um ambiente institucional seguro e saudável para colaboradores e parceiros; 2) estabelecer procedimentos para manutenção das atividades essenciais de Bio-Manguinhos/Fiocruz; 3) contribuir para interromper a espiral de crescimento da pandemia.

ORGANIZAÇÃO E RESPONSABILIDADES

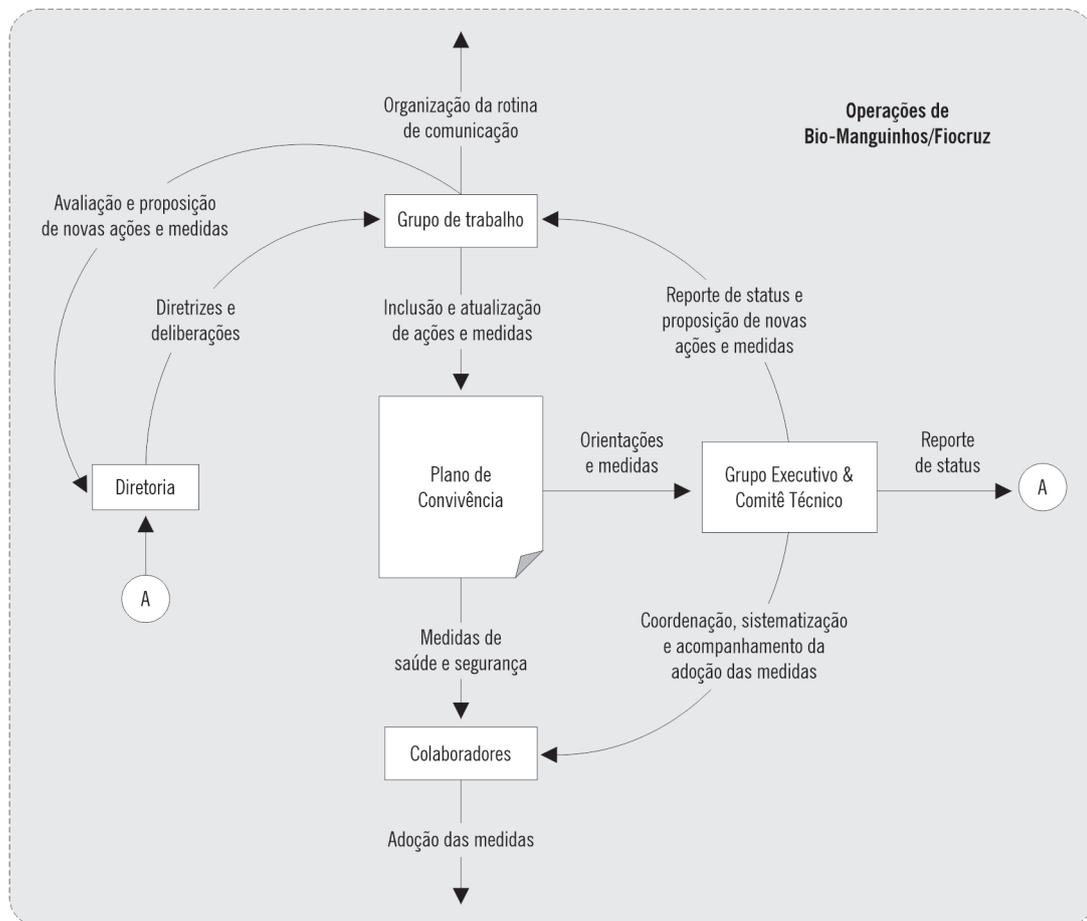
A elaboração, a coordenação e a adoção do Plano de Convivência exigiram a organização dos recursos humanos de Bio-Manguinhos/Fiocruz em três grupos: grupo de trabalho; grupo executivo; e colaboradores. O grupo de trabalho foi instituído por meio da portaria n. 131, pouco tempo antes do lançamento da primeira versão do Plano de Contingência. Composto por membros das vice-diretorias de Desenvolvimento Tecnológico (VDTEC), Produção (VPROD), Qualidade (VQUAL), Gestão e Mercado (VGEST), das Assessorias Clínica (Asclin) e de Comunicação (Ascom), dos departamentos de Administração (Depad) e Recursos Humanos (Dereh), bem como por representantes do Conselho Deliberativo (CD-Bio), o grupo de trabalho tinha as seguintes responsabilidades (Miranda *et al.*, 2021): 1) elaborar, atualizar e adequar o Plano de Contingência/Convivência de Bio-Manguinhos/Fiocruz diante da pandemia da covid-19; 2) organizar a rotina de comunicação interna e externa relacionada ao tema; 3) instituir grupos *ad hoc* de apoio ao processo de tomada de decisão; 4) avaliar e sugerir à Diretoria Executiva a adoção de medidas para contenção da pandemia de Sars-CoV-2 (covid-19); 5) discutir os impactos das ações restritivas resultantes da pandemia da covid-19 e propor soluções mitigadoras; 6) seguir as orientações emanadas do Conselho Deliberativo e da presidente da Fiocruz; 7) conduzir reuniões diárias até que a situação emergencial fosse debelada. Quando atualizado, o plano era divulgado nos canais de comunicação interna. O processo de monitoramento, avaliação, controle e discussão das necessidades de alteração do Plano de Convivência de Bio-Manguinhos/Fiocruz era discutido e avaliado pelo grupo de trabalho nas reuniões diárias.

Para coordenar e acompanhar as ações de enfrentamento da pandemia da covid-19 no nível da sua operacionalização, foi instituído um grupo executivo. Coordenado pelo Escritório de Processos (Espro) do Depad e composto por um comitê técnico com membros da Assessoria de Segurança do Trabalho e Meio Ambiente (AESTM), do Núcleo de Biossegurança (NBIOS), do Departamento de Engenharia e Manutenção (Depem), do Depad e do Dereh, o grupo executivo tinha as seguintes atribuições (Miranda *et al.*, 2021): 1) organizar e sistematizar as ações de enfrentamento e convivência com a pandemia nos diferentes eixos de saúde e segurança

do trabalho; 2) acompanhar as áreas funcionais responsáveis pelo desdobramento das ações definidas no Plano de Convivência, buscando garantir o cumprimento de prazos e premissas validadas pelo comitê técnico; 3) reportar o status das ações de enfrentamento e convivência ao comitê técnico, ao grupo de trabalho e à diretoria; 4) sugerir novas ações, alinhadas com o comitê técnico, para posterior avaliação e deliberação do grupo de trabalho e da diretoria, respectivamente; 5) conduzir reuniões semanais com o comitê técnico; quinzenais com o grupo de trabalho; e mensais com a diretoria.

Responsáveis pela adoção do Plano de Convivência, os colaboradores do instituto tiveram papel fundamental na difusão das ações de enfrentamento da pandemia da covid-19 e na convivência com ela, porque eram responsáveis não somente por sua própria proteção, mas também pela proteção do próximo, colegas de trabalho ou familiares. Mais do que isso, ao implementarem medidas de saúde e segurança em suas rotinas de trabalho, os colaboradores garantiram a manutenção de atividades e serviços essenciais ao SUS, fazendo assim a diferença para toda a sociedade brasileira. Na Figura 1, ilustra-se a colaboração entre diretoria, grupos de trabalho e executivo e colaboradores.

Figura 1 – Colaboração entre diretoria, grupos de trabalho e executivo e colaboradores



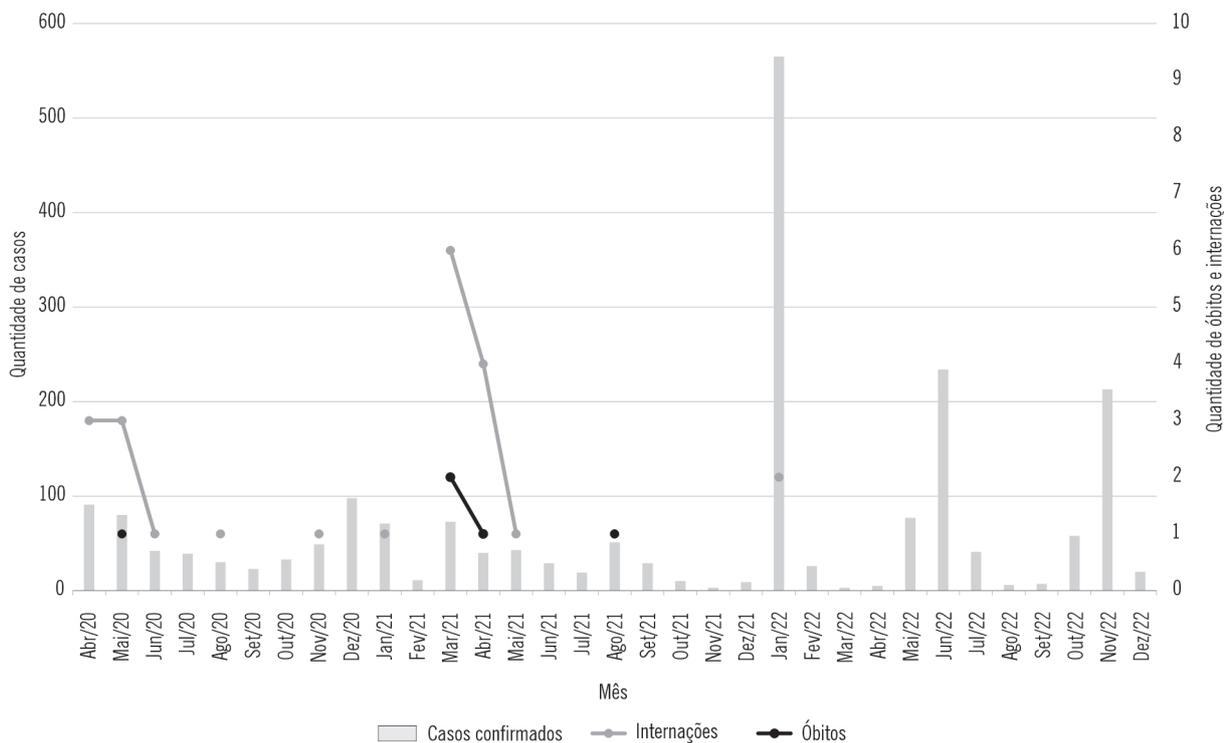
Fonte: elaborado pelos autores.

PLANO DE CONTINGÊNCIA/CONVIVÊNCIA

O Plano de Convivência nasceu com a perspectiva de contingência. Mesmo depois da mudança de perspectiva, a dinâmica de evolução da pandemia da covid-19 continuou a moldar o plano, que até o momento desta publicação se encontra em sua nona edição, porque o contexto epidemiológico se alterou (ver capítulo 3) e o conhecimento adquirido sobre como enfrentar a doença cresceu. Além disso, novas alternativas de prevenção surgiram no curso desse combate, como a vacina, por exemplo (ver capítulo 9).

Composto por vinte dimensões, no início da pandemia, o plano teve que lidar com um cenário interno de muitos casos confirmados, porém com reduzido agravamento no que se refere à quantidade de internações e óbitos. No começo de 2021, período da segunda onda de transmissão no Brasil, o cenário enfrentado pelo plano era de menos casos, contudo, com maior incidência de internações e óbitos, conforme mostrado na Figura 2. No final de 2021 e no início de 2022, com todos os colaboradores de Bio-Manguinhos/Fiocruz vacinados, assim como a maior parte da população brasileira, o cenário enfrentado pelo plano era de baixíssima quantidade de casos, internações e óbitos.

Figura 2 – Quantidade de casos confirmados, internações e óbitos em Bio-Manguinhos/Fiocruz



Nota: o controle de internações foi descontinuado em junho de 2021.

Fonte: elaborado pelos autores.

As definições, particularidades e evolução das vinte dimensões que compõem o Plano de Convivência são detalhadas a seguir. Em conjunto formalizam, por meio de orientações e medidas de saúde e segurança, a governança e gestão do instituto para manter suas atividades essenciais de abastecimento ao SUS operantes durante a pandemia da covid-19.

Orientação individual

As orientações individuais consistiam em um conjunto de instruções e boas práticas que cada colaborador deveria adotar para manter diretamente sua saúde e segurança e, indiretamente, a de seus colegas e familiares. Tais orientações se estendiam das instalações de Bio-Manguinhos/Fiocruz para as residências dos colaboradores.

Algumas das orientações estavam presentes desde a primeira versão do ainda Plano de Contingência, as quais são (Miranda *et al.*, 2021): 1) trabalhar, sempre que possível, com as janelas abertas para manter a circulação de ar no ambiente; 2) seguir as regras de etiqueta respiratória para proteção em casos de tosse e espirros; 3) lavar as mãos frequentemente com água e sabão ou higienizá-las com álcool 70%; 4) não compartilhar objetos de uso pessoal, como copos e talheres; 5) evitar aglomerações em espaços comuns, como elevadores, copas, vestiários, banheiros, corredores, respeitando a indicação de ocupação máxima nesses ambientes; 6) evitar a prática de cumprimentar com aperto de mãos, abraços ou beijos; 7) seguir sempre as orientações sobre contenção e prevenção da covid-19 do Ministério da Saúde (MS).

Outras orientações, embora implícitas, somente foram formalizadas no Plano de Convivência, as quais incluem (Miranda *et al.*, 2021): 8) usar máscara permanentemente, respeitando suas instruções de uso; 9) utilizar fone de ouvido próprio, evitando o compartilhamento de *headsets*; 10) não deixar objetos ou arquivos de uso pessoal em sua área de trabalho; 11) nos espaços de alimentação, ao retirar a máscara para comer, evitar conversas com os colegas de trabalho; e, por fim, 12) manter sempre a distância de segurança para a pessoa ao lado, variando de 1,5m a 2m, conforme sinalização informada no local.

Orientações de saúde: vacinação

As orientações de saúde configuravam diretrizes para identificação e cuidados dos colaboradores em grupo de risco, bem como para a vacinação. Eram considerados como grupo de risco colaboradores com as seguintes características (Miranda *et al.*, 2021): 1) idade igual ou superior a 60 anos; 2) com cardiopatias graves ou descompensadas (insuficiência cardíaca, cardiopatia isquêmica); 3) com pneumopatias graves ou descompensadas (asma moderada/grave, doença pulmonar obstrutiva crônica-DPOC); 4) com imunodepressão; 5) com doenças renais crônicas em estágio avançado (graus 3, 4 e 5); 6) com diabetes *mellitus*, conforme juízo clínico; 7) com doenças cromossômicas em estado de fragilidade imunológica; 8) mulheres gestantes ou puérperas; 9) lactantes com filho menor de 1 ano; 10) com doença hepática em estágio avançado; ou 11) obesos (IMC \geq 40).

Nas primeiras versões do Plano de Contingência, a diretriz era (e continua sendo) de que o Dereg mantivesse atualizado o cadastro dos colaboradores em grupo de risco. O cadastro era realizado com base nas informações da Segurança e Medicina do Trabalho (SEMTR); na falta delas, os colaboradores eram submetidos a novas avaliações clínicas. Aqueles que fossem classificados como grupo de risco recebiam acompanhamento frequente da SEMTR; destes, os que tinham condições de realizar remotamente suas atividades eram orientados a executá-las em *home office*. Com o avanço da pandemia e com o plano em sua perspectiva de convivência, os colaboradores em grupo de risco passaram a atuar exclusivamente em *home office*, conforme regime de trabalho formalizado na instrução normativa (IN) n. 37, de 2021 (Brasil, 2021). Esta diretriz se manteve, mesmo após a vacinação contra a covid-19.

Em relação à vacinação, no início da pandemia, em razão da inexistência de vacinas contra a covid-19, o Plano de Contingência adotou em caráter obrigatório a vacinação contra a influenza no ano de 2020. Em 2021, com a autorização de uso emergencial das primeiras vacinas contra a covid-19 no Brasil, o plano, agora de convivência, passou a adotar como obrigatória a vacinação contra o novo vírus. Os colaboradores de Bio-Manguinhos/Fiocruz foram primeiramente vacinados de acordo com os critérios do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e considerando-se a disponibilidade de vacinas em cada município. Os colaboradores enquadrados nos grupos prioritários foram orientados, em cada fase da campanha de vacinação, a procurar uma das 236 clínicas da família e os centros municipais de saúde para tomar a vacina.

No entanto, no início da vacinação, a quantidade de doses era reduzida e poucos grupos foram priorizados, em particular os profissionais de saúde, como médicos, enfermeiros etc. Boa parte dos colaboradores de Bio-Manguinhos/Fiocruz não se enquadravam nesse quesito, mas eram fundamentais para a produção das doses necessárias para imunizar a população brasileira contra a covid-19. Assim, com o argumento de que a continuidade das atividades da cadeia produtiva da vacina deveria ser encarada com uma ação estratégica de combate à pandemia, Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou, com o PNI e a Prefeitura do Rio de Janeiro, uma negociação para incluir seus colaboradores nos grupos prioritários. A negociação teve sucesso, e além do instituto, outras organizações públicas e privadas se beneficiaram dessa iniciativa em todo o país. Os primeiros colaboradores vacinados após a deliberação da iniciativa por parte do PNI foram aqueles vinculados à produção e ao controle de qualidade. Posteriormente, o programa se estendeu às demais áreas, sempre visando à manutenção das operações da cadeia produtiva da vacina contra a covid-19. Os vacinados foram instruídos a enviar imediatamente uma cópia do comprovante de vacinação para a SEMTR por *e-mail*, bem como reportar de maneira célere, à mesma fonte e pelo mesmo canal, qualquer efeito adverso percebido após a vacinação.

Saiba mais

Web page: Unidades de saúde de referência na cidade do Rio de Janeiro.

<https://subpav.org/ondeseratendido>



Indicação de afastamento do trabalho em caso de doença, suspeita ou contato

A indicação de afastamento do trabalho consistia em um conjunto de padrões para classificar os colaboradores, independentemente do vínculo e regime de trabalho, que deveriam se afastar das atividades presenciais do instituto. Os padrões eram constituídos por sintomas ou níveis de exposição a indivíduos suspeitos ou contaminados, que basicamente se mantiveram os mesmos ao longo da evolução do Plano de Contingência/Convivência. Em caso de aderência aos padrões, o colaborador era primeiramente afastado das instalações de Bio-Manguinhos/Fiocruz e posteriormente submetido a testes para o diagnóstico da covid-19 e acompanhamento clínico.

Os colaboradores afastados do trabalho eram classificados em duas categorias (Miranda *et al.*, 2021): sintomáticos e contactantes. Em relação à primeira categoria, eram considerados como sintomáticos aqueles que

apresentassem os seguintes sintomas: febre; tosse seca; cansaço; dores musculares e articulares; dor de garganta; diarreia; conjuntivite; dor de cabeça; perda de paladar ou olfato; erupção cutânea ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés; ou dificuldade de respirar.

Sobre a segunda categoria, eram considerados como contactantes os indivíduos assintomáticos que tiveram algum nível de exposição a pessoas suspeitas ou contaminadas. São exemplos de nível de exposição: contato físico direto (ex.: apertando as mãos); contato direto desprotegido com secreções infecciosas (ex.: tosse próxima, tocando tecidos ou papel usados com a mão nua); contato frente a frente por 15 minutos ou mais e a uma distância inferior a 2m; compartilhamento de ambiente fechado (ex.: sala de aula, setor de trabalho, sala de reunião, transporte e mesmo residência) por 15 minutos ou mais e a uma distância inferior a 2m; ou contato direto com profissionais (de saúde ou laboratórios, por exemplo) que estiveram expostos a pessoas contaminadas ou a amostras do vírus Sars-CoV-2.

Na apresentação dos sintomas ou em situação de exposição a casos suspeitos ou confirmados, o colaborador deveria permanecer isolado e informar sua situação à SEMTR. Em seguida, o colaborador era orientado quanto à realização de testes, ao período de afastamento e acompanhamento clínico. Os detalhes sobre o processo de testagem são apresentados a seguir.

Testagem dos colaboradores

A Vigilância em Saúde é uma iniciativa inerente à saúde do trabalhador. Praticada em Bio-Manguinhos/Fiocruz desde sua fundação, os processos que a constituem precisaram ser profundamente revistos com a pandemia da covid-19. Talvez o mais impactado tenha sido o processo de testagem, atualmente composto pelas seguintes operações: triagem; agendamento, teste; e pós-resultado.

Em relação à triagem, eram considerados como população de interesse (Miranda *et al.*, 2021): 1) colaboradores sintomáticos que apresentassem sintomas compatíveis aos descritos na subseção “Indicação de afastamento do trabalho em caso de doença, suspeita ou contato” iniciados há sete dias; 2) colaboradores contactantes expostos a pessoas sintomáticas ou contaminadas, conforme níveis indicados na subseção “Indicação de afastamento do trabalho em caso de doença, suspeita ou contato”; 3) colaboradores que tivessem indicação médica em razão do resultado obtido no teste sorológico; 4) colaboradores com exposição ocupacional direta à covid-19; 5) colaboradores que necessitassem do resultado do teste RT-PCR¹ para realizar viagem a trabalho; ou 6) colaboradores indicados pela SEMTR por integrarem áreas com altas taxas de casos confirmados.

Após identificados, os colaboradores eram classificados e tinham seus testes agendados, conforme as seguintes rotinas (Miranda *et al.*, 2021):

1) *Colaboradores sintomáticos*: deveriam permanecer em isolamento domiciliar e entrar em contato com a SEMTR para informar os sintomas e sua data de início. O teste era então agendado para no máximo sete dias a contar do início dos sintomas. Em caso de sintomas leves, o colaborador poderia realizar as atividades em *home office* até o resultado do teste molecular RT-PCR. Em caso de sintomas que configurassem incapacidade laboral, era emitido um atestado para afastamento médico.

2) *Colaboradores assintomáticos residentes com caso suspeito*: deveriam permanecer exclusivamente em regime de trabalho remoto e entrar em contato com a SEMTR para informar o início dos sintomas de pessoa

¹ Teste de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR; em inglês, *Reverse transcription polymerase chain reaction*).

domiciliada em mesma residência. Nesses casos, o exame era agendado para o 14º dia após a data do início dos sintomas do caso suspeito. Se o colaborador apresentasse sintomas nesse período, deveria imediatamente entrar em contato com a SEMTR para reagendamento do teste.

3) *Colaboradores assintomáticos contactantes de caso confirmado no local de trabalho*: nas áreas que apresentassem diagnóstico confirmado, era realizada uma análise pela equipe médica da SEMTR para a identificação dos colaboradores assintomáticos contactantes no local de trabalho. Para estes, os testes eram agendados no prazo máximo de sete dias a contar do contato com o caso confirmado.

4) *Colaboradores com indicação médica em razão do resultado obtido no teste sorológico*: os colaboradores que tivessem IgM reagente no teste sorológico deveriam passar por avaliação médica, a qual poderia indicar, ou não, a necessidade de realização do teste RT-PCR. Em caso de necessidade, o colaborador deveria entrar em contato com a SEMTR, que agendava o teste para no máximo sete dias a contar do contato.

5) *Colaboradores com exposição ocupacional direta à covid-19*: nas atividades laborais com exposição direta à covid-19, eram realizados testes periódicos (a cada 15 dias) pela SEMTR para monitoramento dos colaboradores.

6) *Colaboradores que necessitassem do resultado do teste RT-PCR para realizar viagem a trabalho*: deveriam entrar em contato com a SEMTR para informar a data da viagem com trinta dias de antecedência no mínimo. Nesses casos, o teste era agendado para no mínimo 14 dias antes da data da viagem.

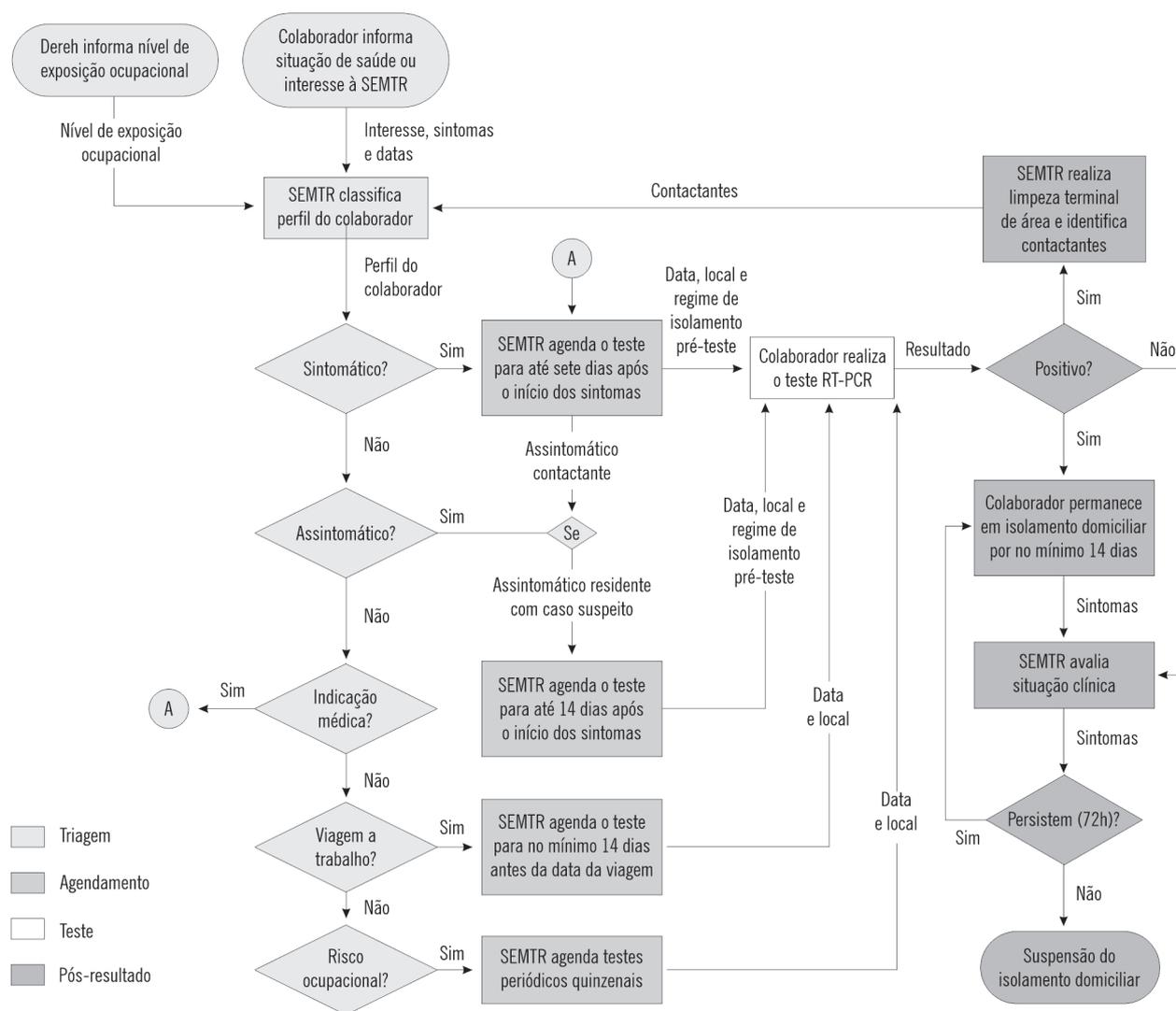
Na data e no horário agendados, os colaboradores deveriam comparecer ao local indicado pela SEMTR para serem testados. Em até 72 horas após a realização do teste, a SEMTR fazia contato telefônico com os colaboradores e seus respectivos gestores para comunicar os resultados. O laudo do teste era enviado juntamente com orientações pós-resultados de dois tipos:

1) *Em caso de resultado positivo*: o colaborador deveria ser afastado por meio de atestado médico e permanecer em isolamento domiciliar por no mínimo sete dias a contar do início dos sintomas. Após o afastamento, a equipe médica da SEMTR realizava a avaliação clínica das condições de saúde do colaborador. Persistindo os sintomas e incapacidade laboral, o afastamento médico por meio de atestado era prorrogado. Caso fosse avaliada aptidão clínica de retorno ao trabalho, o colaborador era liberado para retornar às atividades em regime remoto até completar o 14º dia de isolamento domiciliar. Para retorno ao trabalho presencial, era considerado o prazo mínimo de 14 dias de isolamento domiciliar e critérios clínicos com remissão total dos sintomas há no mínimo 72 horas para agendamento de consulta médica presencial, na qual eram avaliadas as condições de saúde. Era também oferecido apoio psicológico aos colaboradores contaminados e suspeitos em situação de isolamento. Em relação à área física de trabalho, verificava-se a necessidade de realização de limpeza terminal, bem como eram identificados os contactantes para que fossem testados e monitorados. Adicionalmente, era averiguado se o colaborador fizera uso do transporte corporativo. Em caso positivo, fazia-se a higienização do ônibus.

2) *Em caso de resultado negativo*: a SEMTR avaliava clinicamente a situação de saúde e orientava o colaborador e seu gestor quanto à suspensão do isolamento domiciliar, bem como sobre a data de retorno às atividades regulares de maneira presencial.

Nas figuras 3 e 4 ilustram-se, respectivamente, o fluxograma do processo de testagem e a evolução da quantidade de casos testados, confirmados, internações e óbitos, por categoria, em Bio-Manguinhos/Fiocruz.

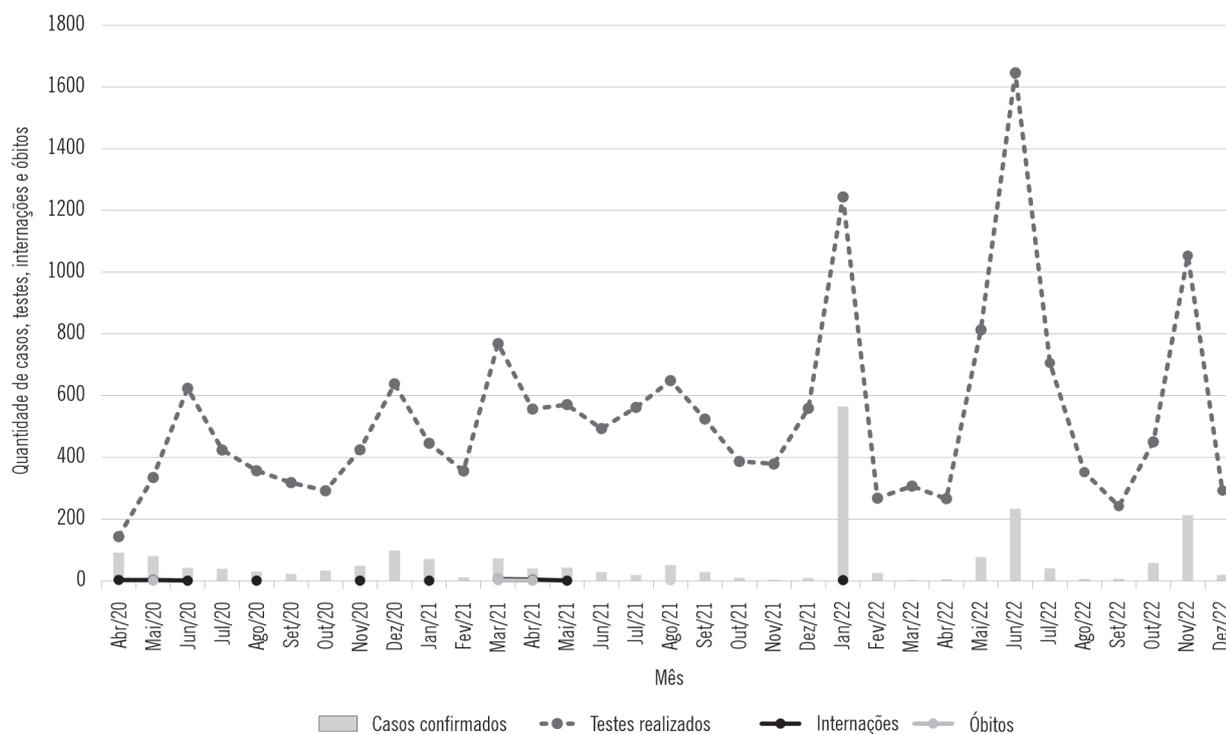
Figura 3 – Fluxograma do processo de testagem



Fonte: elaborado pelos autores.

No que se refere à tecnologia utilizada para testar os colaboradores, até o momento desta publicação, Bio-Manguinhos/Fiocruz estava migrando para os testes de antígeno. Apesar de os testes de antígeno apresentarem sensibilidade inferior ao RT-PCR, mas ainda considerada alta (>95%), a sua vantagem reside no fato de não demandar infraestrutura sofisticada, podendo o processamento ser feito no próprio local da coleta, com obtenção dos resultados em até 15 minutos (Lang & Valverde, 2021).

Figura 4 – Quantidade de casos testados, confirmados, internações e óbitos, por categoria, em Bio-Manguinhos/Fiocruz



Nota: o controle de internações foi descontinuado em junho de 2021.

Fonte: elaborado pelos autores.

Férias e banco de horas

As orientações quanto às férias e ao banco de horas configuravam um conjunto de condições de contorno que os gestores do instituto utilizaram para planejar o máximo uso de sua capacidade durante a pandemia da covid-19. Duas orientações estavam presentes desde a primeira versão do Plano de Contingência (Miranda *et al.*, 2021): as férias deveriam ser planejadas de modo a atender às demandas prioritárias da instituição no enfrentamento da pandemia, considerando os limites dos períodos aquisitivos; e os gestores deveriam planejar a compensação de banco de horas da equipe de modo a reduzir no mínimo 10% do saldo global de horas do departamento/assessoria/laboratório.

As demais orientações passaram a fazer parte do escopo somente no Plano de Convivência, as quais incluem (Miranda *et al.*, 2021): os colaboradores em atividade exclusiva em *home office* de áreas não essenciais deveriam prioritariamente gozar as férias no início do período aquisitivo; as férias programadas poderiam ser alteradas considerando-se o prazo mínimo de antecedência de sessenta dias; os servidores em trabalho remoto ou rodízio deveriam justificar o cancelamento, prorrogação ou alteração dos períodos de férias programadas, que por determinação das INs n. 19, n. 28 e n. 35, de 2020 (Brasil, 2020a, 2020b, 2020c), somente poderiam ser autorizadas pela diretoria do instituto; os colaboradores em atividade exclusiva em *home office* de áreas não essenciais deveriam compensar integralmente os bancos de horas existentes; por fim, o Dereg deveria enviar mensalmente aos gestores o banco de horas de sua equipe, de maneira a municiar essa programação de compensação.

Implantação do Sistema Eletrônico de Informações

O Sistema Eletrônico de Informações (SEI) é um sistema de gestão de processos e documentos eletrônicos que visa reduzir o uso de papel como suporte físico para documentos e comunicações institucionais (Fiocruz, 2022a). Como parte dos esforços para frear a transmissão do novo coronavírus, a implantação do SEI foi acelerada e formalizada na última versão do Plano de Contingência. O objetivo desta ação, além de aumentar a eficiência nos processos administrativos, era reduzir o volume de papel tramitado, permitindo assim maior flexibilidade quanto ao trabalho remoto.

Na primeira fase de implementação, os processos de compras covid-19 foram priorizados. Na segunda fase, além dos demais processos de compras, outros foram implementados. Exemplos: gestão da informação; gestão administrativa; gestão de pessoas; finanças; e planejamento. Na terceira fase, foram promovidas melhorias nos processos implementados nas fases anteriores. Além disso, iniciou-se o processo de descentralização de uso do SEI, partindo das áreas técnicas centralizadoras das demandas para as demais áreas do instituto. O Espro, em parceria com o Dereh, foi o responsável pela preparação dos ciclos de treinamentos do SEI.

Equipamentos de proteção individual

No que se refere aos equipamentos de proteção individual (EPIs), foram distribuídos kits com máscaras de proteção facial de tecido para todos os colaboradores em atividade presencial. O kit era composto por cinco máscaras que deveriam ser utilizadas, armazenadas, higienizadas e descartadas após cinco ciclos de uso e higienização, conforme instrução entregue conjuntamente com o kit. Para os colaboradores e equipes de apoio em atividades laboratoriais ou de produção, foram também fornecidas máscaras triplas descartáveis. Em relação às máscaras triplas, a orientação era de que deveriam ser trocadas no máximo a cada quatro horas ou se estivessem úmidas. Além do uso correto, havia orientação quanto ao descarte, conforme ilustrado na Figura 5.

Saiba mais

Vídeo: Sistema Eletrônico de Informações (SEI): apresentação e status da implantação em Bio-Manguinhos.

<https://www.youtube.com/live/e8EgM9KFaWM?feature=share>



Figura 5 – Orientações para utilização da máscara tripla



Para colocar corretamente

- Higienize as mãos com água e sabão ou álcool 70%;
- Prenda os elásticos atrás das orelhas ou amarre as tiras atrás da cabeça, sem encostar na parte interna da máscara que terá contato com a boca e o nariz;
- Ajuste o clipe nasal da máscara;
- Ajuste no queixo e certifique-se que ela cobre o nariz, a boca e o queixo.

Durante o uso

- Ao usá-la, não toque na parte da frente da máscara, porque pode estar contaminada. Caso isso ocorra, higienize as mãos com água e sabão ou álcool 70%;
- Substitua a máscara quando estiver úmida.

Para remover corretamente

- Higienize as mãos com água e sabão ou álcool 70%;
- Retire cuidadosamente pelos elásticos atrás da orelha ou desamarrando as tiras atrás da cabeça;
- Descarte a máscara em uma lixeira com saco plástico e tampa;
- Higienize as mãos com água e sabão ou álcool 70%.

Para descartar

- Em área laboratorial e áreas de apoio que precisam visitar áreas laboratoriais: descarte como resíduo infectante quando tiverem sido utilizadas em área laboratorial;
- Em área administrativa: o descarte deve ser em lixeiras específicas.



Fonte: Miranda *et al.*, 2021.

Era de responsabilidade dos gestores garantir que as equipes de apoio ou prestadores de serviço não circulassem sem máscaras ou com máscaras de tecido dentro das áreas produtivas ou laboratoriais. Com relação às equipes fixas, as máscaras triplas eram diretamente fornecidas pelo gestor ou por um interlocutor definido por ele. O gestor também era responsável por orientar os colaboradores para que utilizassem a máscara de tecido até o vestiário e somente fizessem a troca pela máscara tripla nesse local. Quanto às equipes de apoio, os colaboradores deveriam retirar a máscara tripla juntamente com o uniforme na rouparia do Complexo de Tecnologia em Vacinas (CTV) ou do Pavilhão Rockefeller. Caso o colaborador da equipe de apoio permanecesse por mais de quatro horas na área, o gestor da área de produção ou laboratorial deveria fornecer a ele uma máscara tripla adicional. Por sua vez, os colaboradores que executassem atividades com riscos ocupacionais em virtude de manipulação ou contato com fontes, amostras e pacientes contaminados com o vírus Sars-CoV-2 recebiam EPIS e vestimenta específica de acordo com o grau de risco de atividade, exposição, ambiente e outros fatores avaliados por NBIOS e AESTM. Esta e demais orientações sobre o uso de EPIS passaram a fazer parte do plano somente na sua versão de convivência (Miranda *et al.*, 2021).

Capacitação e teletrabalho

Durante a pandemia da covid-19, os incentivos para a realização de treinamentos externos se mantiveram. No entanto, foi dada preferência aos treinamentos no formato *on-line*. Na intranet do instituto, disponibilizou-se um catálogo de treinamentos oferecidos de maneira gratuita, o qual era atualizado periodicamente com oportunidades de capacitação em temáticas aderentes às demandas de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Em casos de indisponibilidade de treinamentos *on-line*, era permitida a realização presencial desde que fossem observados os protocolos de segurança presentes no Plano de Convivência.

As orientações sobre o teletrabalho (*home office*) consistiam em um conjunto de diretrizes, instruções e boas práticas para que os colaboradores pudessem desempenhar de maneira remota e saudável suas atividades. Embora presentes no Plano de Contingência, foi somente na versão de convivência do plano que essas orientações passaram a ser organizadas em categorias, incluindo: orientações gerais, plano de trabalho e suporte.

No que se refere às orientações gerais, faziam parte do Plano de Convivência as seguintes diretrizes e instruções (Miranda *et al.*, 2021): 1) o trabalho remoto deveria ser adotado pelos colaboradores das áreas classificadas no plano como regime de trabalho *rodízio* ou *teletrabalho*; 2) conforme exposto nas subseções “Orientações de saúde: vacinação” e “Indicação de afastamento do trabalho em caso de doença, suspeita ou contato”, o teletrabalho era compulsório para o grupo de risco mapeado pela SEMTR/Dereh; 3) em acordo com o gestor e em observância à IN n. 37/2021 (Brasil, 2021), o trabalho remoto poderia ser indicado para os colaboradores responsáveis por crianças em idade escolar ou que não tivessem condições de ficarem sozinhas em casa; 4) o regime de trabalho deveria ser mantido ao longo da jornada diária – em outras palavras, não eram permitidos dois regimes de trabalho distintos (presencial e teletrabalho) em um único dia; 5) em trabalho remoto, era de responsabilidade do colaborador a precaução contra doenças ou acidentes de trabalho; 6) era também garantida a manutenção do vale-alimentação no exercício da atividade laboral, mesmo que remotamente, salvo determinação legal em contrário; 7) em trabalho remoto, não era necessária a comprovação da carga horária, mas sim de evidências das atividades realizadas pelo colaborador; por fim, para a execução do trabalho remoto, 8) o colaborador deveria ter computador e rede de internet em sua residência. Se não possuísse, o colaborador poderia solicitar ao seu gestor a possibilidade de empréstimo de um equipamento do instituto; caso contrário, ele deveria informar ao gestor para que analisasse e definisse as atividades compatíveis com a infraestrutura disponível.

Em relação ao plano de trabalho, este tinha como objetivo comprovar o trabalho remoto, uma vez que não havia registro de ponto. Faziam parte dessa segunda categoria as seguintes orientações (Miranda *et al.*, 2021): 1) o plano de trabalho deveria ser elaborado tanto por quem estivesse trabalhando em regime de rodízio quanto por quem estivesse em regime de teletrabalho; 2) os colaboradores em trabalho remoto que não entregassem o plano de trabalho tinham faltas computadas no mapa de apuração, com reflexo no banco de horas e no pagamento de benefícios, quando aplicável; 3) era de responsabilidade do colaborador preencher o plano de trabalho, e do gestor, acompanhar e validar o registro das atividades desenvolvidas; 4) as atividades preenchidas no plano de trabalho deveriam ser aquelas realizadas exclusivamente de maneira remota, ficando o controle das atividades presenciais vinculadas ao registro do ponto; 5) além de registrar, o colaborador deveria apresentar evidências das atividades realizadas, uma vez que poderiam ser solicitadas para fins de comprovação; 6) tanto os registros quanto as aprovações das atividades deveriam ser realizadas no sistema do plano de trabalho, disponível na intranet do instituto; por fim, 7) era solicitada atenção aos veículos internos de comunicação para orientações sobre o preenchimento do plano de trabalho.

No que diz respeito às orientações de suporte, faziam parte do Plano de Convivência as seguintes diretrizes e instruções (Miranda *et al.*, 2021): os colaboradores deveriam possuir licenças do Microsoft Office 365, com acesso disponível a aplicativos para a operacionalização do trabalho remoto, tais como OneDrive, OneNote, Planner, Forms e Teams, entre outros; a comunicação deveria ser feita preferencialmente por meio da plataforma Teams; o acesso remoto deveria ser obrigatoriamente por meio do sistema Citrix – em caso de impossibilidade de uso, a Divisão de Tecnologia da Informação (Ditin) deveria avaliar a instalação ou até mesmo providenciar uma alternativa de acesso para que as atividades pudessem ser realizadas sem prejuízo; os arquivos de trabalho (planilhas, documentos etc.) deveriam ser armazenados na unidade de rede do colaborador (unidade S:) ou no OneDrive, evitando o uso de dispositivos móveis (*pendrive* ou HD externo) não contemplados nas rotinas de *backup* da Ditin.

Clima organizacional

Com o objetivo de reduzir os danos psicossociais na força de trabalho durante e após a pandemia da covid-19, foi criado um plano de saúde mental, que oferecia serviços e ações com foco no cuidado e no autocuidado em saúde mental para todos os colaboradores de Bio-Manguinhos/Fiocruz. O plano era composto por duas vertentes: compartilhamento de conteúdo e suporte psicossocial.

Em relação ao compartilhamento de conteúdo, o foco era disseminar conteúdos sobre saúde mental produzidos pelo Dereg e de fontes oficiais, como Fiocruz e OMS, nos principais canais de comunicação do instituto. Algumas iniciativas extrapolaram as fronteiras de Bio-Manguinhos/Fiocruz e se estenderam além do contexto do trabalho, como as *lives* produzidas no Youtube com a pergunta: *Como lidar?* A resposta veio em diversas temáticas, como espírito de equipe e colaboração em tempos de crise; equilíbrio em tempos de quarentena; alimentação saudável na quarentena, dentre outras. Todas sem custo e conduzidas por personalidades como Bernardinho, Monja Coen e Gabriela Kapim, para citar algumas. Além disso, conteúdos sobre saúde mental para os gestores, de maneira a prover ferramentas para lidarem com suas equipes no momento de pandemia, foram produzidos pelo instituto. Também se implementaram rodas de conversa para a criação de um espaço de troca de experiências e compartilhamento de boas práticas.

No que diz respeito ao suporte psicossocial, faziam parte desta vertente as seguintes medidas: atendimento aos colaboradores com suspeita de covid-19, casos confirmados ou com necessidade de suporte familiar; atendimento aos colaboradores em situação de conflito no trabalho, visando à escuta e ao acolhimento das

demandas, bem como ao encaminhamento das tratativas; atendimento feito por psicólogos voluntários, durante o período da pandemia, organizado pelo CST/Fiocruz, para pessoas de qualquer vínculo afastadas, que estivessem atuando presencialmente, ou familiares de trabalhadores com diagnóstico de covid-19 confirmado, que necessitassem de suporte psicológico.

Outra iniciativa importante da dimensão clima organizacional foi a criação do projeto Cultura de Saúde e Segurança, que tinha o objetivo de conscientizar os colaboradores de que não bastava ter segurança no ambiente de trabalho se eles não mantivessem o cuidado na vida pessoal. O projeto contava com material institucional divulgado por vídeos, textos, cartilhas, papel de parede de computador e ação direta de pessoas envolvidas com a prevenção de segurança e saúde, identificadas como *Embaixadores da Segurança*. O *slogan* do projeto era: “Imagine o que podemos fazer juntos”, visando fortalecer a visão de prevenção coletiva e engajamento pela saúde, totalmente conectada à missão de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Saiba mais

Vídeo: Live BM | Como lidar?
Espírito de equipe e colaboração em
tempos de crise.



<https://www.youtube.com/watch?v=WZvctbWns-U>

Vídeo: Como lidar?
Alimentação saudável na quarentena.



https://www.youtube.com/watch?v=UaWs3t4XWno&list=PLdKYoweXc_2KDuYkbJQ49rfPVmfb3rh3f&index=7

Vídeo: Live BM | Como lidar?
Equilíbrio em tempos de quarentena.



<https://www.youtube.com/watch?v=TZkznGWhHDS>

Web page: Lista de reprodução de lives
de Bio-Manguinhos/Fiocruz no Youtube:



https://www.youtube.com/playlist?list=PLdKYoweXc_2KDuYkbJQ49rfPVmfb3rh3f

Infraestrutura, elevadores e visitas externas

Embora implícitas em outras dimensões do Plano de Contingência, as medidas de infraestrutura se tornaram explícitas na versão de convivência do plano. Nesse contexto, duas linhas de trabalho foram contempladas. A primeira, relacionada à revisão dos *layouts*, envolveu a implementação de ações (Miranda *et al.*, 2021) como sinalização/demarcação das estações de trabalho e espaços comuns, quanto ao distanciamento mínimo de 1,5m entre colaboradores; adição de barreiras físicas em espaços de alimentação e recepções; redução de capacidade das estações de trabalho; análise das estruturas de ventilação e ar-condicionado das áreas, priorizando aquelas com maior presença física de colaboradores ao longo da pandemia.

A segunda linha, referente à implantação de postos flexíveis de trabalho, demandou diretrizes e instruções da seguinte natureza (Miranda *et al.*, 2021): os postos de trabalho deveriam ser de uso flexível para melhor aproveitamento dos espaços com o afastamento necessário; os postos deveriam permanecer neutros (sem objetos pessoais), para aqueles que fossem utilizá-los durante o rodízio e o trabalho presencial; o que fosse de uso da atividade deveria ser salvo diretamente na rede, possibilitando o acesso remoto quando não houvesse atividade presencial.

Presentes desde as primeiras versões do Plano de Contingência, as orientações quanto à higienização e ao uso dos elevadores incluíam (Miranda *et al.*, 2021): ampliação da rotina de limpeza dos elevadores com utilização de produto adequado; priorização do uso das escadas, deixando os elevadores para aqueles que apresentassem dificuldade de locomoção; limitação de capacidade do elevador a uma ou duas pessoas, procurando manter distância de 1,5m; priorização do uso dos cotovelos na utilização dos botões; instalação de *dispensers* de álcool e totens para higienização das mãos próximo aos elevadores e recepções; indicação quanto à lavagem das mãos antes e depois do uso dos elevadores, conforme as orientações sanitárias.

As orientações quanto a visitas externas configuravam um conjunto de diretrizes para restringir o acesso às instalações de Bio-Manguinhos/Fiocruz por indivíduos que não fossem colaboradores do instituto. Algumas das diretrizes estavam presentes desde a primeira versão do Plano de Contingência (Miranda *et al.*, 2021), como: 1) a proibição de visitas de fornecedores, representantes comerciais e parceiros; 2) a suspensão de visitas institucionais; bem como 3) a orientação para as recepções não permitirem a entrada dos visitantes mencionados nos itens 1 e 2, a menos que fosse do interesse da instituição. Outras diretrizes passaram a se fazer presentes somente no Plano de Convivência; são elas: 4) em caso de presença prolongada, era necessário que o contratante do profissional visitante atestasse suas boas condições de saúde; 5) a unidade operacional recebedora do visitante deveria encaminhá-lo ao Dereg para cadastramento e assinatura de termo de confidencialidade; e 6) as unidades operacionais responsáveis por receber os visitantes deveriam solicitar à AESTM máscaras triplas descartáveis para disponibilização.

Reuniões

No que se refere à realização de reuniões, a partir da última versão do Plano de Contingência foram incluídas as seguintes orientações (Miranda *et al.*, 2021): 1) as reuniões deveriam ser realizadas preferencialmente *online*, utilizando a plataforma Teams; 2) quando inevitáveis, as reuniões presenciais deveriam ser realizadas em locais abertos e, em caso de impossibilidade, poderiam ser efetuadas em locais fechados, porém respeitando a capacidade máxima de pessoas das respectivas salas; 3) ainda em casos de reunião presencial, era fornecido álcool em gel com concentração de 70% aos participantes ou indicado o *dispenser* mais próximo à sala; por fim, 4) foram suspensos os eventos institucionais e a participação de colaboradores em eventos e reuniões externas, com exceção dos casos afeitos ao tema covid-19 ou quando autorizados.

Transporte corporativo

Em relação às medidas voltadas ao transporte corporativo, algumas delas estavam presentes desde a primeira versão do ainda Plano de Contingência (Miranda *et al.*, 2021): ampliação da rotina de higienização dos veículos (incluindo os sistemas de ar-condicionado) com produto apropriado; adoção das orientações do transporte público em geral, no que tange ao distanciamento e uso de máscaras; avaliação permanente das alterações do serviço de transporte corporativo, por baixo uso e/ou novas restrições de circulação estabelecidas na cidade e em municípios vizinhos; disseminação das alterações no transporte corporativo para as equipes.

Outras medidas somente foram formalizadas no Plano de Convivência; por exemplo (Miranda *et al.*, 2021): estabeleceram-se alterações no transporte corporativo das linhas administradas pelo instituto de maneira a ofertar os serviços para uma quantidade maior de colaboradores e parceiros que estavam trabalhando presencialmente em Bio-Manguinhos/Fiocruz; para manter o distanciamento social, a quantidade de vagas no transporte corporativo ficou restrita a 23 lugares; os trabalhadores de áreas essenciais e usuários habituais do transporte permaneceram como usuários fixos, seguindo a indicação de suas lideranças; os colaboradores que faziam uso eventual, por sua vez, foram considerados como usuários eventuais, portanto, deveriam programar a utilização do transporte nos dias em que estivessem escalados.

Áreas de alimentação

As áreas de alimentação tiveram que ser readequadas para possibilitar a convivência durante a pandemia. Dentre as ações realizadas e contempladas nas primeiras versões do Plano de Contingência, destacam-se (Miranda *et al.*, 2021): reforço e orientação para o restaurante do CTV quanto aos riscos e asseio, conforme Guia Prático de Orientações para Manipuladores de Alimentos nos Ambientes Alimentares da Fiocruz – Coronavírus (covid-19) (que implicavam normas de distanciamento entre o público e o bufê, disponibilização de álcool 70% nas mesas, uso de touca, máscaras e luvas pelos profissionais de cozinha, entre outras); revisão da disposição das mesas, em todos os espaços de alimentação, de maneira a cumprir o distanciamento necessário para segurança dos colaboradores; instalação de acrílicos para mitigar a circulação dos aerossóis; bem como orientação quanto à não alteração da disposição das cadeiras, mantendo a distância sugerida entre os colaboradores.

Limpeza

As rotinas de limpeza também precisaram ser revistas e aprimoradas. Presentes desde as primeiras versões do Plano de Contingência, as diretrizes e medidas quanto à limpeza incluíam (Miranda *et al.*, 2021): aumento da rotina de higienização para áreas administrativas, banheiros e copas, com aplicação de detergente desinfetante hospitalar; higienização e desinfecção de superfícies fixas, como pisos, paredes, peças sanitárias, entre outras; aumento da disponibilidade de álcool em gel e da rotina de verificação dos *dispensers*; por fim, as áreas laboratoriais deveriam seguir as especificidades de cada ambiente, conforme acordado com seus respectivos responsáveis.

Assessoria Acadêmica de Inovação Tecnológica

No início da pandemia, as aulas do Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos (MPTI) haviam sido suspensas, decisão que se manteve até a última versão do Plano de Contingência. Com o lançamento do Plano de Convivência, a Assessoria Acadêmica de Inovação Tecnológica (ASSIT) solicitou uma avaliação para o retorno das atividades presenciais dos alunos sem comorbidades graves com o intuito de minimizar os impactos nos cronogramas das dissertações. O retorno das atividades presenciais dos alunos com progra-

mação de uso dos laboratórios foi avaliado conjuntamente com os estudos de ocupação desses ambientes em parceria com os gestores de áreas. O retorno foi aprovado, e a partir da circulação diária e da ocupação definidas, as atividades dos alunos foram alinhadas com seus orientadores e os gestores dos laboratórios segundo a dinâmica e a escala das equipes, de modo que não comprometessem a segurança dos alunos e dos colaboradores nas suas atividades.

Comunicação e eventos

Com o intuito de difundir as diretrizes, orientações e medidas adotadas pelos Planos de Contingência/Convivência, diversas iniciativas relacionadas à comunicação foram implementadas. Dentre elas, destacam-se (Miranda *et al.*, 2021): 1) reforço da comunicação institucional sobre o conteúdo do plano; 2) emissão de comunicados na plataforma BioDigital contendo as notícias e atualizações institucionais da semana; 3) criação de uma lista de transmissão de conteúdo no WhatsApp; 4) ampliação da afixação de cartazes nas dependências da unidade e da utilização dos veículos internos de comunicação; 5) suspensão dos eventos presenciais por tempo indeterminado, assim como da contratação de serviços de alimentação destinados a esse fim; 6) realização de eventos e treinamentos exclusivamente *on-line*, utilizando as plataformas tecnológicas disponibilizadas pela instituição; 7) substituição de materiais gráficos físicos por materiais gráficos virtuais, salvo quando solicitados pela diretoria; 8) encaminhamento de todas as demandas de imprensa à Ascom.

Saiba mais

Web page: Portal BioDigital contendo notícias e atualizações institucionais semanais.

https://integracao2.bio.fiocruz.br/SISTEMAS_BIOMANGUINHOS/ComunicadosInternos/admin/newsletters_ver.aspx?NewsletterID=368



Planejamento de atividades essenciais

Todas as atividades da cadeia produtiva relacionadas aos compromissos pactuados com o MS foram mantidas e consideradas essenciais. A equipe de Bio-Manguinhos/Fiocruz se manteve em contato direto com as áreas técnicas do MS para alinhamento da situação de estoque e distribuição de cada produto fornecido pelo instituto. O objetivo era definir estratégias para mitigar o risco de desabastecimento do SUS.

Para melhor orientar os gestores na administração diária de suas equipes, foram consideradas como atividades essenciais (Miranda *et al.*, 2021): aquelas ligadas direta ou indiretamente à cadeia produtiva e de fornecimento de produtos ao MS, de maneira a não haver interrupção dos programas de saúde pública; bem como projetos ligados às ações de enfrentamento da covid-19. Em relação a este último item, dadas as dificuldades associadas à manutenção das atividades essenciais, decidiu-se que todos os projetos institucionais não voltados à covid-19 estariam classificados como não essenciais.

Nesse período, o sistema da qualidade monitorou permanentemente as atividades de produção e controle visando à garantia da qualidade dos serviços executados. Para isso, foi divulgado nos canais internos de comunicação o Plano de Gerenciamento do Sistema da Qualidade de Bio-Manguinhos/Fiocruz no contexto do

contingenciamento imposto pela covid-19, que é parte integrante do Plano de Contingência. O documento orientava acerca da estrutura de qualidade a ser aplicada a todas as operações de Boas Práticas de Fabricação (BPF) durante a pandemia.

Plano de Gerenciamento do Sistema de Qualidade

O Plano de Gerenciamento do Sistema de Qualidade norteou as ações de Bio-Manguinhos/Fiocruz durante o período da pandemia de covid-19. Serviu de base para a flexibilização e aplicação de procedimentos extraordinários e temporários visando ao cumprimento dos requisitos específicos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) (Santos, Pessanha & Guimarães, 2022). O Plano do Sistema de Qualidade foi parte integrante do Plano de Contingência, já explicado neste capítulo, e sugeriu diretrizes para 16 processos do sistema de qualidade, conforme mostrado no Quadro 1.

Quadro 1 – Diretrizes para os processos do Sistema de Qualidade

Item	Processo
1	Controle de Mudanças
2	Desvios da Qualidade
3	Validação
4	Liberação de Produtos
5	Gerenciamento de Documentação da Qualidade
6	Auditorias
7	Treinamentos
8	Monitoramento Ambiental e Limpeza e Desinfecção de Áreas Limpas
9	Revisões Periódicas de Produtos, Ar e Água
10	Monitoramento de Indicadores do SGQ
11	Controle de Qualidade
12	Experimentação Animal
13	Farmacovigilância
14	Gerenciamento das Análises de Riscos
15	Gerenciamento da Execução dos Projetos e Obras
16	Planejamento e Programação das Demandas de Manutenção Preventiva

Fonte: elaborado pelos autores com base em Santos, Pessanha & Guimarães, 2022.

Em relação ao Controle de Mudanças, a principal alteração foi a aceitação de *prints* de telas para comprovar mudanças acordadas entre equipes em reuniões realizadas *on-line*. Os *prints* das telas substituíram as assinaturas em documentos originais que foram realizadas no retorno dos colaboradores às atividades presenciais e arquivadas juntamente com o histórico das mudanças acordadas.

O Gerenciamento dos Desvios de Qualidade não sofreu qualquer alteração durante o período da pandemia. O processo de validação considerou alterações parciais, principalmente na validação de transportes, especificamente nos recebimentos dos embarques internacionais. Esses recebimentos sofreram alterações, e as rotas alternativas propostas pelos fornecedores parceiros de transferência de tecnologia foram avaliadas previamente ao recebimento dos produtos, sendo mantido o monitoramento por meio de sensores de temperatura de transporte implementados pelas empresas como forma de assegurar o gerenciamento do transporte de produtos de cadeia fria. Além disso, o processo de calibração e requalificação de equipamentos foi flexibilizado.

Em relação à Liberação de Produtos, foram estabelecidos requisitos mínimos para a liberação do uso comercial da vacina da covid-19 (recombinante) antes da sua finalização e também antes da validação do desempenho do processo produtivo. Por exemplo: os colaboradores envolvidos no processo produtivo da vacina precisavam estar treinados nos módulos de BPF.

O processo de Gerenciamento de Documentação da Qualidade flexibilizou a necessidade de assinaturas em documentos por parte dos colaboradores que estavam atuando no regime de teletrabalho ou em licença médica. Além disso, instituiu procedimentos para verificação técnica da documentação para a produção da vacina covid-19 (recombinante). As auditorias internas mantiveram os procedimentos adotados antes da pandemia, enquanto as auditorias externas foram evitadas ou adiadas o máximo possível para evitar circulação de pessoas externas nas dependências da instituição. Os treinamentos programados também seguiram essa lógica, sendo executados preferencialmente *on-line*. Os treinamentos presenciais foram realizados desde que considerados imprescindíveis.

Para o Monitoramento Ambiental e Limpeza e Desinfecção de Áreas Limpas e para as Revisões Periódicas de Produtos, Ar e Água, foram adotados procedimentos específicos para o caso de indisponibilidade de colaboradores para a sua realização (por afastamento do trabalho, por exemplo). Para os processos de Controle de Qualidade, foram determinadas algumas prioridades, tais como: realização das análises do ingrediente farmacêutico ativo (IFA) da vacina contra a covid-19; pausa no desenvolvimento de projetos que não eram urgentes; e manutenção das análises de lotes de vacinas para manter os cronogramas de entrega acordados com o MS, entre outras. Em relação ao Gerenciamento e Execução dos Projetos e Obras e Planejamento e Programação das Demandas de Manutenção Preventiva, as atividades foram paralisadas e/ou continuadas de acordo com a disponibilidade de pessoal, que era restrita devido ao afastamento médico, ou alocadas em projetos relacionados com a vacina para a covid-19.

Outros processos permaneceram em pleno funcionamento, sendo em alguns casos executados em teletrabalho em detrimento do trabalho presencial. Tais processos foram Monitoramento de Indicadores do Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ), Experimentação Animal, Farmacovigilância e Gerenciamento das Análises de Risco.

ESTRUTURA DE CONTROLE EXTERNO

Além do controle interno, formalizado nos planos de Convivência e de Gerenciamento do Sistema de Qualidade, Bio-Manguinhos/Fiocruz desenvolveu iniciativas de acompanhamento e controle externos à instituição. Essas iniciativas demandaram a deliberação de três portarias internas (n. 233, n. 234 e n. 434), que possibilitaram a criação de uma estrutura de acompanhamento das ações.

Inicialmente, foi instituída uma comissão de acompanhamento e monitoramento do contrato de encomenda tecnologia (Etec). A equipe contou com dois membros titulares e uma equipe de apoio de cinco pessoas. Em seguida, instituiu-se uma comissão para fiscalização em relação ao recebimento dos objetos contemplados na Etec. A equipe contou com dois membros titulares e uma equipe de apoio de seis pessoas. Por fim, foi instituída uma comissão de acompanhamento e monitoramento do contrato de transferência de tecnologia relativo às licenças de patentes e tecnologia para a fabricação da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz incluindo a produção do IFA. A equipe contou com três membros titulares e uma equipe de apoio de oito pessoas.

Essas comissões foram responsáveis pela condução e resposta a 33 solicitações e requerimentos de esclarecimentos, principalmente por parte do poder público. Esses requerimentos e esclarecimentos consideraram desde apurações instauradas no Ministério Público Federal para acompanhamento da estratégia de vacinação contra a covid-19 até informações pertinentes ao cronograma da Etec. Adicionalmente, as comissões foram responsáveis por acompanhar 27 legislações (portarias, leis, decretos e medidas provisórias) criadas ou alteradas durante o período da pandemia (2020 a 2022).

As comissões foram responsáveis por duas auditorias internas da Fiocruz para avaliação de conformidades, além de acompanhar quatro auditorias da Controladoria Geral da União (CGU) e seis auditorias do Tribunal de Contas da União (TCU).

FINANCIAMENTO E CAPTAÇÃO DE RECURSOS

O financiamento e a captação de recursos para viabilizar as iniciativas de enfrentamento da covid-19 foram oriundos de fontes públicas e privadas. As fontes públicas de financiamentos consideraram verbas do governo federal; as fontes privadas podem ser consideradas, principalmente, doações de empresas.

Fontes de financiamento público

Na Tabela 1, mostra-se a relação dos financiamentos públicos recebidos por Bio-Manguinhos/Fiocruz para viabilizar as iniciativas de enfrentamento da pandemia. Os valores recebidos foram liberados por meio de medidas provisórias (MPs) ou transferências via termos de execução descentralizada (TEDs). O valor total de recursos recebidos foi de R\$ 7.598.372.242,00 e destinado a investimentos em infraestrutura e ao desenvolvimento e aquisição de testes para diagnóstico e vacinas.

Tabela I – Fontes de financiamento público

Medida provisória/TED	Valor (R\$)
MP 924 – Vigência 10/07/2020	20.000.000,00
MP 940 – Vigência 30/07/2020	457.361.272,00
MP 967 – Vigência 31/12/2020	713.200.000,00
MP 994 – Vigência 31/12/2020	1.994.960.005,00
MP 1.032 – Vigência 24/06/2021	327.050.000,00
MP 1.041- Vigência 11/08/2021	413.810.325,00
MP 1.048 – Vigência 19/09/2021	1.680.000.000,00
TED 17/2021 – 2022	395.550.000,00
MP 1.062 – Vigência 2021	484.720.640,00
TED 23/21 – 2022	286.720.000,00
TED 35/21 – 2022	825.000.000,00
Total	7.598.372.242,00

Fonte: elaborado pelos autores com base em documentos de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Inicialmente, a medida provisória n. 924 possibilitou o fornecimento de duzentas mil unidades (kits) de testes moleculares para detecção do Sars-CoV-2. Em seguida, a medida provisória n. 940 permitiu uma série de ações distintas. A primeira ação consistia na construção e operação do centro hospitalar de atenção e apoio às pesquisas clínicas para pacientes graves – Centro Hospitalar para a Pandemia de Covid-19, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz). O valor também foi utilizado para a estruturação de 173 leitos dedicados à atenção especializada de pacientes graves de covid-19, iniciativa diretamente acompanhada pelo MS. A segunda ação foi para apoiar a estruturação e a operacionalização de centrais analíticas para diagnóstico, além da implantação, do fortalecimento e da ampliação da rede pública de testagem molecular, estruturando e organizando a operação das redes estaduais de vigilância (Lacen) e das centrais de grande processamento – por exemplo: Diagnósticos da América S.A. (DASA), Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP), Central Fiocruz RH e Central Fiocruz Ceará. A terceira ação foi o fornecimento de mais três milhões de unidades (kits) de testes moleculares para detecção do Sars-CoV-2. A quarta foi a ampliação da estrutura necessária para aumentar a capacidade de produção de testes moleculares e ampliar a testagem no país.

A medida provisória n. 967 possibilitou o fornecimento de mais 10.500.000 unidades (kits) de testes moleculares para detecção do Sars-CoV-2 e a estruturação e operacionalização de novas centrais analíticas para diagnóstico. Bio-Manguinhos/Fiocruz realizou uma série de ações no campo de diagnóstico, acompanhadas diretamente pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS). Tais ações consideraram o desenvolvimento tecnológico, investimentos em produção em larga escala de insumos, aquisição de insumos para coleta e testagem para a rede nacional e referências e manutenção de escritório de apoio logístico em parceria com a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (CGLAB/SVS/MS).

O financiamento do projeto da vacina foi viabilizado pelo governo federal por meio da medida provisória (MP) n. 994 (Brasil, 2020d). Esta MP concedeu um crédito extraordinário, no valor de aproximadamente

R\$ 2 bilhões, para financiar o processo de transferência de tecnologia. Além da transferência de tecnologia, o processo contemplou o licenciamento de patentes em território nacional. Os recursos foram oriundos de operações de crédito (emissão de títulos públicos). Adicionalmente, a MP n. 1.048 permitiu a aquisição de cinquenta milhões de doses da vacina covid-19 com o IFA importado.

As MPs n. 1.032 e n. 1.041 possibilitaram a manutenção do funcionamento dos 173 leitos dedicados à atenção especializada de pacientes graves de covid-19 no Centro Hospitalar para a Pandemia de Covid-19 – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz). Além disso, viabilizaram a estruturação e a operacionalização de novas centrais analíticas para diagnóstico. A MP n. 1.041, especificamente, possibilitou o fornecimento de mais 2.423.077 unidades (kits) de testes moleculares para detecção do Sars-CoV-2, e a MP n. 1.062 permitiu o fornecimento de 23.668.000 unidades (kits) de testes antígeno para detecção do Sars-CoV-2.

Além das medidas provisórias, as TEDs n. 17 e 23 ajudaram a prover recursos para o fornecimento de mais unidades (kits) de testes moleculares, antígenos e neutralizantes para detecção do Sars-CoV-2. Por fim, a TED n. 35 viabilizou a aquisição de mais 25 milhões de doses da vacina covid-19 com o IFA importado.

Além das MPs e das TEDs, a área de Gestão de Projetos (Gepro) de Bio-Manguinhos/Fiocruz desenvolveu projetos para captação de recursos (Tabela 2). Os valores captados ultrapassaram os R\$ 100 milhões.

Tabela 2 – Recursos captados pela Gepro

Fontes de recursos	Valor (R\$)
Finep – Convênio Ref. 2281/20 Vigência: 28/08/2020	23.100.000,00
Finep – Convênio Ref. 0484/20 Vigência: 24/08/2020 a 24/02/2022	5.500.000,00
Finep – Convênio Ref. 0483/20 Vigência: 08/07/2020 a 08/01/2022	5.800.000,00
FNS/MS TED 20/2021 – Projeto Rede Estudos Observacionais Covid-19 Vigência: 23/07/2021 a 13/08/2023	64.076.740,00
Programa Inova Fiocruz – Chamada n. 02/2020 Vigência: 2020-2021	1.161.600,00
Programa Inova Fiocruz – Chamada n. 03/2020 Vigência: 2020-2021	403.014,72
Fiotec – VPPIS-001-FIO-18-79 Vigência: 2020	281.822,00
Fiotec – VPPIS-004-FIO-18-42 Vigência: 2020	327.255,64
MCTI/CNPq/CT-Saúde/MS/SCTIE/Decit – Chamada n. 07/2020 Vigência: 2020-2021	919.252,88
Chamada Faperj n. 03/2020 – 7ª ed. Programa Pesquisa para o SUS – PPSUS Vigência: 2020-2021	250.395,36
Emendas parlamentares individuais (LOA 2021) Vigência: 2021	6.079.933,00
Total geral	107.649.618,24

Fonte: elaborado pelos autores com base em documentos de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Os valores captados pelo Gepro foram investidos em melhorias de infraestrutura de Bio-Manguinhos/Fiocruz, considerando-se principalmente os projetos para melhorar a capacidade produtiva na área de vacinas. Além disso, serviram para financiar projetos buscando soluções inovadoras totalmente desenvolvidas no Brasil para combate às infecções pelo coronavírus.

Saiba mais

Web page: Portal de acesso às medidas provisórias.

<https://www.congressonacional.leg.br/materias/medidas-provisorias>



Fontes de financiamento privado

O projeto da vacina também obteve financiamento privado de empresas. Foram realizadas doações de recursos por meio de uma coalização de empresas e fundações. Dentre as empresas que fizeram parte dessa coalização, estão Americanas, Ambev, Itaú Unibanco (Todos pela Saúde), Stone, Instituto Votorantim, Fundação Lemann, Fundação Brava e Behring Family Foundation (Fiocruz, 2020; Medeiros *et al.*, 2022). Tais investimentos somaram aproximadamente R\$ 100 milhões e foram utilizados para adaptações na infraestrutura tecnológica de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Esse processo foi importante para ajudar a preparar a produção em relação ao recebimento do IFA para processamento final (formulação, envase, rotulagem e embalagem) e incorporação integral da tecnologia para a produção da vacina no Brasil (Fiocruz, 2020; Medeiros *et al.*, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, abordaram-se as ações de governança, gestão e convivência praticadas por Bio-Manguinhos/Fiocruz para manter suas atividades essenciais de abastecimento ao SUS operantes durante a pandemia da covid-19. Foram expostos os motivos, diretrizes e objetivos que levaram à elaboração de um plano multidimensional de contingência/convivência. Detalharam-se as dimensões desse plano e apresentou-se a organização dos recursos humanos em grupos de trabalho, executivo e de colaboradores, que permitiram implementar medidas de saúde e segurança nas rotinas diárias de operação do instituto.

Também foram abordados o Plano de Gerenciamento do Sistema de Qualidade, as iniciativas externas de monitoramento e controle da pandemia e as ações de financiamento para captação de recursos. O conteúdo deste e dos demais capítulos torna claro o trabalho realizado e em quais condições de saúde e de tempo tudo isso foi feito, assim como os resultados positivos para a população brasileira. Tais resultados, embora moderados por outros fatores, são fruto do trabalho do *time de Bio*, que, sem as condições mínimas de saúde e segurança viabilizadas pelo Plano de Contingência/Convivência, jamais teriam sido alcançados.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Instrução normativa n. 28, de 25 mar. 2020. Estabelece orientações aos órgãos e entidades do Sistema de Pessoal Civil da Administração Pública Federal – Sipec, quanto à autorização para o serviço extraordinário, à concessão do auxílio-transporte, do adicional noturno e dos adicionais ocupacionais aos servidores e empregados públicos que executam suas atividades remotamente ou que estejam afastados de suas atividades presenciais, nos termos da instrução normativa n. 19, de 12 de março de 2020, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2020a. Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/Portaria/IN/IN28-20-me.htm>. Acesso em: 6 jan. 2023.
- BRASIL. Instrução normativa n. 35, de 29 abr. 2020. Altera a instrução normativa n. 19, de 12 de março de 2020, quanto às medidas de proteção para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus (covid-19) e altera a instrução normativa n. 28, de 25 de março de 2020, quanto à autorização para o serviço extraordinário, à concessão do auxílio-transporte, do adicional noturno e dos adicionais ocupacionais, que estabelecem orientações aos órgãos e entidades do Sistema de Pessoal Civil da Administração Pública Federal – Sipec. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2020b. Disponível em: <www.in.gov.br/web/dou/-/instrucao-normativa-n-35-de-29-de-abril-de-2020-254678808>. Acesso em: 6 jan. 2023.
- BRASIL. Instrução normativa n. 19, de 12 mar. 2020. Estabelece orientações aos órgãos e entidades do Sistema de Pessoal Civil da Administração Pública Federal – Sipec quanto às medidas de proteção para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus (covid-19). *Diário Oficial da União*, Brasília, 2020c. Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/portaria/IN19-20-me.htm>. Acesso em: 6 jan. 2023.
- BRASIL. Presidência da República. Medida provisória n. 994, de 6 de ago. 2020. Abre crédito extraordinário, em favor do Ministério da Saúde, no valor de R\$ 1.994.960.005,00, para o fim que especifica, e dá outras providências. Brasília: Presidência da República, 2020d.
- BRASIL. Ministério da Economia. Instrução normativa SGP/SEDGG/ME n. 37, de 25 mar. 2021. Altera a instrução normativa n. 109, de 29 de outubro de 2021, que estabelece orientações aos órgãos e entidades do Sistema de Pessoal Civil da Administração Pública Federal – Sipec para o retorno gradual e seguro ao trabalho presencial, 25 mar. 2021. Disponível em: <<https://dspace.mj.gov.br/handle/1/3486>>. Acesso em: 29 abr. 2022.
- FREITAS, C. M. *et al.* (Orgs.). *Plano de Contingência da Fiocruz diante da pandemia da doença pelo Sars-CoV-2 (Covid-19)*. Versão 1.4, de 22 de abril de 2020. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2020. Disponível em: <www.arca.fiocruz.br/handle/icict/40335>. Acesso em: 5 maio 2022.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Covid-19: Fiocruz deve receber doação para adequar e equipar fábrica da vacina. *Agência Fiocruz de Notícias*, Rio de Janeiro, 7 ago. 2020. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/COVID-19-fiocruz-deve-receber-doacao-para-adequar-e-equipar-fabrica-da-vacina>>. Acesso em: 17 ago. 2021.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Sistema Eletrônico de Informações (SEI). Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/sistema-eletronico-de-informacoes-sei>>. Acesso em: 5 maio. 2022a.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Convivência com a covid-19 na Fiocruz: em defesa da vida. Versão 3 de 5 de janeiro de 2022. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2022b. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/documento/plano-de-convivencia-fiocruz-0>>. Acesso em: 5 maio 2022.
- GOMES, R. F. S.; GAUSS, L. & LACERDA, D. P. Fast-response measures to mitigate the Covid-19 health and economic impacts within the organizations: the case of Thyssenkrupp Elevator Brazil. *Production*, 31: e20200062, 2021.
- LANG, P. & VALVERDE, R. Fiocruz vai produzir 60 milhões de testes de antígeno para o SUS. *Portal Fiocruz*, Rio de Janeiro, 4 ago. 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-vai-produzir-60-milhoes-de-testes-de-antigeno-para-o-sus>>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- MEDEIROS, M. Z. *et al.* Governança do projeto da vacina e atuação do Poder Executivo, do Legislativo e do Comitê Técnico-Científico. In: MEDEIROS, M. Z. *et al.* (Orgs.). *A Primeira Vacina 100% Brasileira contra a Covid-19: a conquista de Bio-Manguinhos/Fiocruz*. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2022.
- MIRANDA, D. G. J. *et al.* Plano de Contingência Plano de Bio-Manguinhos: diante da pandemia de Sars-CoV-2 (covid-19). Versão 1.0, de 19 de março de 2020. Rio de Janeiro, 2020.
- MIRANDA, D. G. J. *et al.* Plano de Contingência: mantendo seguras as atividades de Bio-Manguinhos. Rio de Janeiro: Fiocruz/Bio-Manguinhos, 2021.
- SANTOS, D.; PESSANHA, V. & GUIMARÃES, R. Gerenciamento do Sistema da Qualidade de Bio-Manguinhos durante a pandemia da Covid-19 (documento confidencial). Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2022.

Melhorando Hoje e no Futuro: desafios, reflexões e aprendizagens

11

No último capítulo deste livro, procura-se sintetizar um conjunto de desafios, reflexões e aprendizagens com a pandemia da covid-19 no contexto de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Além disso, em termos gerais, são elencados alguns legados da pandemia para a administração pública brasileira. Por fim, exploram-se algumas perspectivas em relação a novas ações de combate à covid-19 e a qualquer outro agravo que possa se tornar uma emergência internacional.

OS DESAFIOS E O PROCESSO DE APRENDIZAGEM DE BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ DURANTE O ENFRENTAMENTO DA PANDEMIA DE COVID-19

O enfrentamento da pandemia da covid-19 foi um dos maiores desafios da saúde pública mundial nos últimos cem anos. Especificamente no caso do Brasil, a implementação de ações de enfrentamento, principalmente a produção de uma vacina – com ingrediente farmacêutico ativo (IFA) importado e nacional –, proporcionou os maiores desafios da história da Bio-Manguinhos/Fiocruz e de outras instituições de saúde. O trabalho realizado para superar esses desafios propiciou aprendizagens e competências desenvolvidas ao longo do processo.

Um dos primeiros desafios enfrentados coincidiu com o início da pandemia. Desde o surgimento e a disseminação da covid-19, a sociedade brasileira precisava de respostas quanto ao seu enfrentamento. Nesse sentido, Bio-Manguinhos/Fiocruz procurou atender às distintas demandas trabalhando em frentes de prevenção, diagnóstico e tratamento para a covid-19. No entanto, se os profissionais da instituição não pudessem operar em condições de saúde e segurança, as diversas frentes e ações não poderiam ser executadas.

Assim, antes de atender a demanda externa, foi necessário garantir as condições de trabalho e saúde internamente. Alguns profissionais adotaram a modalidade de trabalho remoto. Considerando-se que, em geral, o trabalho remoto foi um novo e significativo desafio para as empresas, especificamente para Bio-Manguinhos/Fiocruz foi ainda maior, pois a instituição teve de conduzir esse processo não somente mantendo as atividades de rotina em funcionamento, mas também adicionando um elevado volume de trabalho e projetos específicos para o enfrentamento da covid-19. Uma aprendizagem obtida foi a reorganização da maneira de realizar as

atividades e como manter sinergia entre as equipes mesmo não estando fisicamente no local de trabalho. Além disso, percebeu-se um conjunto de esforços nunca visto na história da instituição em busca do bem comum (saúde) para a sociedade brasileira.

Outro desafio foi a necessidade de prospectar, avaliar e tomar a decisão de qual seria a melhor vacina para o contexto brasileiro em um cenário de extrema incerteza. No período de seis meses foram avaliadas 278 vacinas candidatas, com escassez de informações para a tomada de decisão, como poucas publicações acadêmicas disponíveis, por exemplo. Após a tomada de decisão pela vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, os desafios persistiram, pois a transferência tecnológica precisava ser concretizada em um curto espaço de tempo, devido à emergência sanitária global e brasileira.

O processo de transferência de tecnologia e a troca de informações entre as empresas parceiras ocorriam paralelamente à elaboração do contrato que viabilizou a aquisição da tecnologia da vacina, mostrando um alto nível de confiança entre as partes. Esse processo de aquisição e transferência de tecnologia ocorreu com o produto ainda em desenvolvimento, o que exigiu a elaboração de um termo de encomenda tecnológica (Etec) inédito na história da saúde pública brasileira. Nesse sentido, uma das principais aprendizagens é de que a inovação, além da melhoria contínua, deve ser incorporada no processo de gestão pública com o objetivo de reforçar a necessidade de planejar, priorizar, executar e posteriormente avaliar sistematicamente o processo de tomada de decisão.

Adicionalmente, um dos pontos de maior aprendizagem na pandemia foi o processo de submissão continuada, em que a aprovação da vacina junto aos órgãos reguladores – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por exemplo – ocorreu concomitantemente com o seu desenvolvimento. Apesar de exigir maior controle e apresentar maiores riscos, esse processo permitiu uma redução significativa na introdução da nova vacina no mercado (Medeiros *et al.*, 2022). O processo tradicional de inserção de uma nova vacina no mercado foi reduzido, aproximadamente, de 12 anos (Lurie *et al.*, 2020; Plotkin, 2005) para 1,8 ano (Medeiros *et al.*, 2022). As lições aprendidas mostram que a pandemia evidenciou – ainda mais – que o desenvolvimento acelerado de novos produtos é mais importante do que nunca, fornecendo exemplos de empresas que desenvolveram produtos inovadores em tempo recorde. Esse é um dos grandes legados da pandemia para as empresas em geral – e da área da saúde especificamente.

Saiba mais

Link – O artigo científico “Vaccine innovation model: a technology transfer perspective in pandemic contexts”, publicado na revista *Vaccine*, pode ser acessado em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22008234?casa_token=k_2HBZX74TkAAAAA:rO9V_QdzyFyWhTTOqPB25RZCmG9flyprt-8plkD2thHjwPePnaCMtkk2JErDQWXL79Ap2DCdPw

No artigo, identificam-se as inovações que possibilitaram a Bio-Manguinhos viabilizar a produção da vacina Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19) no Brasil em apenas 1,8 ano após a declaração da pandemia da covid-19.



Em relação à estrutura interna de produção em Bio-Manguinhos/Fiocruz, a sua capacidade produtiva precisou ser revisada diversas vezes durante a pandemia para atender a elevada demanda, principalmente de vacinas e kits de diagnóstico. Assim, necessitou-se repensar toda a cadeia logística, desde a aquisição de insumos com elevada demanda global no período pandêmico até o planejamento do processo produtivo com aquisição de novos equipamentos e contratação de mão de obra. O elevado investimento em infraestrutura (por exemplo: laboratórios e centrais analíticas) e treinamento das pessoas, que resultou em acúmulo de expertise técnica e científica, ficou como legado para Bio-Manguinhos/Fiocruz. Dessa forma, a instituição reforçou ainda mais a sua posição de destaque global como referência em produção de vacinas, biofármacos e kits de diagnóstico. A partir desse legado, a instituição pôde ampliar a sua capacidade de oferecer soluções rápidas, eficientes e de qualidade para o Sistema Único de Saúde (SUS).

Outro aspecto a ser destacado é o desenvolvimento de novos produtos para combater a covid-19, como os projetos em desenvolvimento de novas vacinas (de subunidades proteicas e o de RNA autorreplicativo), além do estudo exploratório de possíveis tratamentos por meio de biofármacos. Esses projetos, aliados a medidas não farmacológicas, como desenvolvimento, produção e fornecimento de máscaras de proteção e tecido antiviral, reforçam a posição da instituição como referência em inovação em saúde nos contextos brasileiro e global. Tais projetos mostram a relevância de Bio-Manguinhos/Fiocruz para ajudar a proporcionar o acesso à saúde de qualidade para todos os brasileiros.

Adicionalmente, foram geradas aprendizagens em relação ao processo de captação de recursos econômicos e financeiros para as ações de enfrentamento da pandemia. O financiamento e a captação de recursos para viabilizar as iniciativas de enfrentamento da covid-19 foram oriundos de fontes públicas e privadas. No entanto, a elaboração dos projetos de captação e a constante prestação de contas realizada para a sociedade em geral geraram aprimoramento dos processos internos e expertise que podem ser utilizados em futuros enfrentamentos de situações emergenciais e também incluídos nas rotinas diárias dos profissionais da instituição.

A pandemia mostrou ainda o papel estratégico de Bio-Manguinhos/Fiocruz considerando o seu apoio na gestão de diversas iniciativas de enfrentamento da covid-19. Bio-Manguinhos/Fiocruz articulou e ajudou a executar dezenas de iniciativas relacionadas à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento da covid-19, auxiliando o Brasil a reduzir os impactos negativos ocasionados pela pandemia. Essa articulação gerou aprendizagem em relação à eficiência na gestão pública da saúde no país.

Por fim, é importante destacar a capacidade dinâmica de Bio-Manguinhos/Fiocruz para mobilizar e reorganizar os seus recursos para atender às demandas de saúde pública. Em curto espaço de tempo, a instituição foi capaz de reorganizar a sua estrutura, mantendo a entrega dos produtos em produção e adicionando um elevado volume de produtos relacionados à covid-19. Por último, ressalte-se que os desafios e lições relatados podem servir como base de conhecimento para melhorar o processo de gestão de Bio-Manguinhos/Fiocruz e outras instituições em próximas situações de emergências sanitárias.

ALGUNS LEGADOS DO ENFRENTAMENTO DA PANDEMIA PARA A ADMINISTRAÇÃO PÚBLICA BRASILEIRA

Apesar dos amplos efeitos negativos proporcionados pela pandemia, não há como negar o que todo o processo de enfrentamento da covid-19 legou para a administração pública brasileira no contexto de saúde pública. Com base na literatura científica nacional e na experiência dos autores, alguns aspectos são destacados.

Um dos primeiros aspectos percebidos é que o trabalho remoto pode ser uma medida que *veio para ficar*, pois permitiu que as empresas públicas continuassem operando, além de reduzir os seus custos durante e após

a pandemia. O trabalho remoto impulsionou as estratégias de digitalização, o que pode promover ganhos de produtividade e eficiência para o setor público. Além disso, a utilização de *big data* para coleta, análise e gerenciamento de dados referentes à pandemia ajudou na compreensão ampla e na tomada de decisão em relação a medidas de enfrentamento da covid-19. Assim, entende-se que a digitalização e o *big data* podem contribuir para melhorar a gestão pública brasileira e estão alinhados com os conceitos contemporâneos da Saúde 4.0 (Karatas *et al.*, 2022; Sisodia & Jindal, 2021). A Saúde 4.0 utiliza os conceitos oriundos da Indústria 4.0, ou a Quarta Revolução Industrial, para desenvolver um conjunto de soluções tecnológicas buscando a digitalização e a automação da área da saúde, em busca de melhorar a sua produtividade, eficiência e eficácia (Ciasullo *et al.*, 2022; Sisodia & Jindal, 2021; Wang *et al.*, 2018).

Outro aspecto a ser destacado é que a pandemia mostrou que a gestão pública brasileira possui capacidade e competência para lidar com os desafios ainda maiores de gestão em tempo de crise (Peci, 2020). Adicionalmente, mostrou a solidariedade da sociedade brasileira em geral, pois pode-se perceber a participação direta da sociedade no enfrentamento da pandemia (por exemplo: o apoio financeiro e logístico ofertado para Bio-Manguinhos/Fiocruz para acelerar a oferta da vacina). Essa solidariedade e a união da sociedade são um importante mecanismo para promover o bem-estar social que deve ser fomentado em situações similares no futuro.

No entanto, os desafios ainda persistem. Nesse sentido, em termos gerais, restou evidente a necessidade de maior investimento para melhorar o acesso à saúde pública para os brasileiros. Por exemplo, a pandemia mostrou a importância de se reforçarem as ações de saúde em geral e para populações vulneráveis especificamente (Carvalho *et al.*, 2021), porque o acesso à saúde de qualidade é um dos principais fatores que proporcionam qualidade de vida aos cidadãos (Buss *et al.*, 2020). Além disso, percebeu-se a necessidade de melhorar a comunicação em termos de saúde para a população em geral, mitigando os efeitos proporcionado pelas *fake news*, por exemplo, e de aprimorar os mecanismos de coordenação das ações de saúde das esferas federais, estaduais e municipais (Peci, 2020). Futuras situações de emergência em saúde podem ser enfrentadas ainda mais eficientemente se esses aspectos forem melhorados.

Outro aspecto importante é que a pandemia evidenciou a necessidade de se reforçar o complexo industrial brasileiro de produção de insumos para a área da saúde. As dificuldades de logística para importação dos insumos necessários para produção de vacinas e kits de diagnóstico mostraram que a dependência externa pode ser uma barreira para o enfrentamento de futuras situações de emergência em saúde.

Por fim, a pandemia evidenciou ainda mais a relevância do SUS para o Brasil. Por meio do Sistema Único de Saúde, foi possível proporcionar equidade na assistência à população atingida pela pandemia. A estruturação do SUS e a experiência adquirida ao longo do tempo permitiram a utilização de uma cadeia de valor que liderou as ações de enfrentamento da pandemia no Brasil, ajudando a mitigar os efeitos negativos por ela proporcionados.

PERSPECTIVAS

Após sintetizar um conjunto de desafios, reflexões e aprendizagens da pandemia para a administração pública em termos gerais e para Bio-Manguinhos/Fiocruz em termos específicos, algumas perspectivas podem ser delineadas. A primeira delas é que a pandemia aumentou o interesse da indústria farmacêutica no desenvolvimento acelerado de produtos. Observa-se que as empresas farmacêuticas privadas e as instituições de saúde pública buscam se movimentar rapidamente para desenvolver vacinas em velocidades inéditas. Bio-Manguinhos/Fiocruz se insere nesse cenário, pois além da vacina já existente, está buscando desenvolver novas vacinas contra a covid-19, conforme exposto neste livro.

A segunda perspectiva, embora ainda incipiente, é o desenvolvimento de biofármacos para tratamento da covid-19. Mesmo que as primeiras iniciativas de se tentar reposicionar um medicamento existente não tenham mostrado resultados promissores (conforme explicitado no capítulo 10), outras frentes que buscam viabilizar medicamentos específicos contra a covid-19 continuam sendo desenvolvidas. Nessa segunda perspectiva, existem três iniciativas em desenvolvimento por parte de Bio-Manguinhos/Fiocruz, que são a partir de anticorpos monoclonais, lactoferrina e ACE2.

Anticorpos são proteínas produzidas pelo organismo humano que ajudam o sistema imunológico a combater um vírus, uma bactéria ou um câncer por meio do reconhecimento de antígenos (Fiocruz, 2022). Com o avanço da biotecnologia, tornou-se possível produzir em laboratório os anticorpos monoclonais, ou seja, específicos para uma única região do antígeno (epítipo). Primeiramente, essa nova tecnologia tornou os anticorpos monoclonais importantes ferramentas de diagnóstico em diversos exames laboratoriais. Mais recentemente, os anticorpos monoclonais também têm sido aplicados de forma promissora na terapia de diversas doenças, dentre as quais pode ser incluída a covid-19. Embora em fases iniciais de desenvolvimento, muitos anticorpos monoclonais terapêuticos estão em desenvolvimento e devem chegar na prática clínica em breve (Fiocruz, 2022).

A lactoferrina (Lf) é uma glicoproteína não tóxica de ocorrência natural presente no leite, bem como em outras secreções em mamíferos. É considerada uma importante molécula de defesa e tem uma ampla gama de funções fisiológicas, como atividades antimicrobiana/antiviral, imunomoduladora e antioxidante, sendo vendida inclusive como suplemento para melhora da resposta imunológica (Brasil, 2021). Existem iniciativas para se avaliar se a lactoferrina tem atividade imunomoduladora no sangue de identificados com a doença da covid-19. Em caso de resposta positiva, a biomolécula comprovaria a capacidade de permitir ou inibir a expressão de proteínas do sistema imune (Brasil, 2021).

A ACE2 é uma proteína transmembrana existente na superfície de diversas células do corpo, como o epitélio do sistema respiratório. Assim, existe uma relação entre a proteína ACE2 e os mecanismos de entrada de alguns coronavírus, como o novo Sars-CoV-2 (causador da covid-19) (Zoufaly *et al.*, 2020). Com base nessa compreensão, busca-se impedir a ligação do vírus com o seu receptor, ou seja, o mecanismo de entrada. Nesse sentido, existem iniciativas sendo desenvolvidas em projetos em Bio-Manguinhos/Fiocruz (Schueler, 2020).

Apesar de esforços da comunidade científica global, o desenvolvimento de um novo medicamento é complexo e demorado. No entanto, como a covid-19 deve fazer parte da vida da sociedade por um longo período, os esforços em busca de novas alternativas de prevenção e tratamento são importantes. Ciente desse cenário, Bio-Manguinhos/Fiocruz continua empregando esforços para ajudar a sociedade nessa jornada em busca das soluções eficazes contra a covid-19.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Educação. A utilização de um biofármaco no combate à covid-19: o papel das pesquisas básica e clínica, 25 nov. 2021. Disponível em: <www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/hugg-unirio/comunicacao/noticias/a-utilizacao-de-um-biofarmaco-no-combate-a-covid-19-o-papel-das-pesquisas-basica-e-clinica>. Acesso em: 4 jan. 2023.

BUSS, P. M. *et al.* Health promotion and quality of life: a historical perspective of the last two 40 years (1980-2020). *Ciência & Saúde Coletiva*, 25(12): 4.723-4.735, 2020.

CARVALHO, A. R. *et al.* Social vulnerability and health crisis in Brazil. *Cadernos de Saude Pública*, 37(9), 2021.

- CIASULLO, M. V. *et al.* Putting Health 4.0 at the service of Society 5.0: exploratory insights from a pilot study. *Socio-Economic Planning Sciences, Elsevier*, 80: 28, 2022.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). O que são anticorpos monoclonais? Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/227-o-que-sao-anticorpos-monoclonais>>. Acesso em: 28 dez. 2022.
- KARATAS, M. *et al.* Big Data for Healthcare Industry 4.0: applications, challenges and future perspectives. *Expert Systems with Applications*, 200: 116912, 2022.
- LURIE, N. *et al.* Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *New England Journal of Medicine*, 382(21): 1.969-1.973, 2020.
- MEDEIROS, M. Z. *et al.* Vaccine innovation model: a technology transfer perspective in pandemic contexts. *Vaccine*, 40(33): 4.748-4.763, 2022.
- PECI, A. The response of the Brazilian public administration to the challenges of the covid-19 pandemic. *Revista de Administração Pública*, 54(4): 1-3, 2020.
- PLOTKIN, S. A. Vaccines: past, present and future. *Nature Medicine*, 11(4), supl.: S5-11, 2005.
- SCHUELER, P. Foco no receptor do Sars-Cov-2. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1837-foco-no-receptor-do-sars-cov-2>. Acesso em: 6 jan. 2023.
- SISODIA, A. & JINDAL, R. A meta-analysis of industry 4.0 design principles applied in the health sector. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 104, 2021.
- WANG, Y. *et al.* An integrated big data analytics-enabled transformation model: application to health care. *Information and Management*, 55(1): 64-79, 2018.
- ZOUFALY, A. *et al.* Human recombinant soluble ACE2 in severe Covid-19. *The Lancet, Respiratory Medicine*, 8(11): 1.154-1.158, 2020.

Formato: 21 x 26 cm
Tipologia: Caxton Lt BT e Oranienbaum
Papel: Off-set 90g/m² (miolo) e Cartão Supremo 250g/m² (capa)
CTP, impressão e acabamento: Imo's Gráfica e Editora Ltda.
Rio de Janeiro, dezembro de 2023

Quando a covid-19 nos atingiu, sabíamos que Bio-Manguinhos/Fiocruz teria um papel determinante no Brasil. Além de produção de vacinas, encomenda e transferência tecnológica, o instituto reforçou sua notoriedade em desenvolvimento de pesquisas, produção e processamento de kits de diagnósticos, na governança, na gestão de projetos e na estratégia regulatória. A resposta no enfrentamento da pandemia é resultado de um acúmulo de conhecimentos e práticas na tradição científica pelas instituições públicas, que mostraram toda a sua importância a serviço da população brasileira.

Por seu impacto global sanitário, humanitário, econômico e social, atingindo sobremaneira as populações mais vulneráveis, deve-se esperar que da experiência da pandemia decorra um sistema com maior equidade no acesso e produção de bens de saúde. Nesse contexto, Bio-Manguinhos/Fiocruz é um ator-chave no fortalecimento do Sistema Único de Saúde (SUS) como parte de uma reconstrução em bases equitativas que o Brasil atualmente empreende. Os aprendizados da pandemia, juntamente com as marcas profundas deixadas pelas vidas que perdemos, devem nos guiar para o futuro, para evitar novas tragédias.

Este livro nos ajuda a fazer da experiência um aprendizado, para que, enfim, possamos passar do aprendizado à mudança.

Nísia Trindade Lima

Ministra da Saúde

