

PARCERIA DE DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO DA VACINA INFLUENZA NO INSTITUTO BUTANTAN: ANÁLISE DA ORIGEM DA INFRAESTRUTURA BIOTECNOLÓGICA E DOS COMPONENTES

PARTNERSHIP FOR THE PRODUCTIVE DEVELOPMENT OF THE FLU VACCINE FROM INSTITUTO BUTANTAN: ANALYSIS OF THE GEOGRAPHICAL ORIGIN OF THE BIOTECHNOLOGY INFRASTRUCTURE AND COMPONENTS

Leonardo Ferraro Nascimento

Farmacêutico e Geógrafo – FFLCH -USP

ferraro.nascimento@gmail.com

Alfredo Pereira de Queiroz Filho

Prof. Dr. do Departamento de Geografia - FFLCH – USP

aqueiroz@usp.br

RESUMO

O vírus da gripe afeta anualmente cerca de 10% da população mundial, causando enormes perdas. O Instituto Butantan e a Sanofi Pasteur possuem um contrato de transferência de tecnologia para capacitar a instituição brasileira a produzir a vacina. A origem geográfica da infraestrutura biotecnológica e dos insumos usados na produção da vacina influenza no Instituto Butantan foi investigada e o grau de independência tecnológica dessa parceria de desenvolvimento produtivo (PDP) foi analisado. Um inventário dos componentes do processo produtivo foi realizado e seus dados foram agrupados em: objetos, fabricantes e aplicações. Mapas temáticos foram utilizados para ilustrar os padrões espaciais dos países envolvidos. Os resultados indicam que 13 países estão envolvidos no processo, que possui 200 objetos, 63 fabricantes e 66 aplicações. O Brasil participa com 42,5% dos objetos, 36,5% dos fabricantes e 22,7% das aplicações. Dentre os países envolvidos, destaca-se a significativa participação dos EUA e dos países da Europa, particularmente Alemanha e Suíça.

Palavras-chaves: vacina influenza. parcerias de desenvolvimento produtivo (PDPs). transferência de tecnologia. biotecnologia, mapa temático.

ABSTRACT

The influenza virus affects around 10% of world population every year, causing huge casualties. The Instituto Butantan and Sanofi-Pasteur signed a tech transfer contract in order to enable the Brazilian institute to produce the influenza vaccine. The geographical origin of the biotechnological infrastructure and raw materials demanded in the vaccine production process at Instituto Butantan was investigated and the technological independence level in this production development partnership (PDP) was evaluated. An inventory of the production process elements was prepared and the data was grouped in function of: objects, manufactures and application. Thematic maps were used to show the spatial pattern of the participating countries. The results highlight that 13 countries are responsible for a total of 200 objects, within these 200 objects were found 63 manufactures and 66 applications. Brazil contributes with 42,5% of the objects, 36,5% of the manufactures and 22,7% of the applications. Among the others countries involved USA and Europe, specially Germany and Switzerland, have a remarkable participation.

Keywords: flu vaccine. partnership for the productive development. tech transfer. Biotechnology. thematic map.

Recebido em: 27/01/2017

Aceito para publicação em: 22/05/2017

INTRODUÇÃO

Os impactos da gripe afetam, todos os anos, até 10% da população do mundo (GERDIL, 2003). As epidemias de influenza impõem perdas financeiras e humanas incalculáveis (HOVAVA, TSADIKOVICH, 2015). De acordo com Who (2014), a gripe é uma infecção viral altamente contagiosa. No mundo, estima-se que as epidemias causem de 3 a 5 milhões de casos graves da doença e cerca de 250.000 a 500.000 mortes anuais. Segundo Moura (2015), estima-se que 22.000 pessoas morram no Brasil anualmente em decorrência da influenza nos períodos epidêmicos.

A vacina influenza, atualmente, é fornecida ao governo brasileiro exclusivamente pelo Instituto Butantan e sua parceira, a Sanofi-Pasteur (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; 2015; 2016). Essa parceria é regida por um contrato de transferência de tecnologia, assinado em 1999, para a produção da vacina influenza no Brasil. Visa capacitar o Instituto Butantan (IB) na execução de todas as etapas de produção, de forma a permitir a nacionalização do seu fornecimento (MIYAKI et al, 2011).

Os complexos industriais da área médica se formaram inicialmente nos Estados Unidos e na Europa (ANTAS Jr.; ALMEIDA, 2015). Caracterizavam-se como circuitos regionais produtivos que, posteriormente, ampliaram sua participação para a escala planetária. Ainda de acordo com os autores, a distribuição das empresas desse complexo, no entanto, indica um processo de intensa concentração espacial das suas fábricas e laboratórios.

É nesse contexto que o artigo se insere. Seu objetivo é investigar a origem geográfica da infraestrutura biotecnológica e dos insumos usados na produção da vacina influenza no Instituto Butantan e avaliar o grau de independência tecnológica dessa parceria de desenvolvimento produtivo (PDP) da vacina.

Contexto das PDPS

Várias políticas públicas e regulamentações do setor industrial farmacêutico, especialmente as relacionadas às vacinas, foram estabelecidas na segunda metade do século XX. Destacam-se o Programa Nacional de Imunizações (PNI), de 1973 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013), e o Programa de Autossuficiência Nacional em Imunobiológicos (PASNI), de 1985 (IBANEZ; ALVES 2012).

A transferência de tecnologia para instituições públicas brasileiras de produção de biotecnológicos ocorre desde a década de 1990. Destacam-se o Instituto Butantan e a Fiocruz/Biomanguinhos, que foram as pioneiras do país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

No entanto, somente em 2012 uma portaria específica sobre essas parcerias foi publicada (Portaria nº 837/ 2012). Essas diretrizes foram redefinidas pela Portaria nº 2.531/2014, que normatizou e criou o marco regulatório para as parcerias de desenvolvimento produtivo (PDPs). A partir de então, todas as associações entre instituições públicas e privadas, novas ou anteriores a 2014, estão sujeitas à referida legislação.

O funcionamento de uma PDP

As parcerias para o desenvolvimento produtivo visam à autonomia nacional na produção de produtos de saúde estratégicos para o Sistema Único de Saúde. São fomentadas por meio do desenvolvimento tecnológico do chamado complexo econômico-industrial da saúde (CEIS).

Os três principais atores de uma PDP são: a) Ministério da Saúde (MS); b) instituições públicas; c) as entidades privadas, empresas nacionais ou estrangeiras (Portaria nº 2.531/2014).

Em síntese, o contexto de um PDP pode ser exemplificado da seguinte forma:

- O Ministério da Saúde (MS) publica a lista de produtos estratégicos para o SUS, que poderão ser objetos de PDPs (diretrizes conforme a portaria nº 2.531/2014);
- As instituições públicas e as entidades privadas elaboram propostas de PDPs, que são submetidas à análise do MS (fase I);
- Se a proposta for aprovada pelo MS, a PDP avança para a fase II (detalhamento do projeto);
- A transferência de tecnologia se concretiza (fase III) e o MS inicia a aquisição do produto;

- A fase IV (internalização) se caracteriza pelo domínio do *know how* para produzir a vacina no país.

Quando uma PDP é aprovada, um termo de compromisso é assinado entre o MS e a instituição pública. Esta, se responsabiliza pela obtenção dos investimentos e pela condução do processo de absorção de tecnologia. O MS garante a compra do produto objeto da PDP. Importante ressaltar que essa aquisição, conforme prevê a portaria, poderá ser exclusiva desta parceria. Nesse caso, se enquadra no artigo 24 da Lei de Licitações 8.666/1993 (BRASIL, Lei 8.666/1993), que prevê a dispensa do processo licitatório para os casos de transferência de tecnologia (BRASIL, Lei 12.715/2013).

A aquisição do produto objeto da PDP pode se iniciar na fase III. Nesse período, o produto fornecido é produzido em conjunto pela instituição pública e o parceiro privado. O parceiro, por exemplo, pode produzir o insumo farmacêutico ativo (síntese, processo biológico fermentativo, etc.), que é a etapa mais sofisticada, e enviar o produto a granel para ser envasado, embalado e rotulado na instituição pública (etapas já absorvidas e que caracterizaram o início da fase III), que em última análise, é quem fornece para o MS.

A transferência de tecnologia da produção de vacina influenza no Instituto Butantan

A transferência de tecnologia entre a Sanofi Pasteur e Instituto Butantan (IB) previa uma transferência de *know how*, que compreendia: a supervisão do projeto da planta produtiva, seleção dos equipamentos, supervisão da construção da planta e sua validação, o treinamento de pessoal (MILSTIEN et al., 2007; MIYAKI et al., 2011).

De acordo com Miyaki (2013), o processo de transferência de tecnologia foi dividido em 4 etapas:

- 1) a vacina já envasada, proveniente da Sanofi Pasteur, era analisada pelo Controle de Qualidade do IB;
- 2) a vacina (produto acabado a granel) proveniente da Sanofi Pasteur era envasada no IB, onde também ocorriam as análises de liberação do Controle de Qualidade;
- 3) o monovalente (semiacabado em granel) proveniente da Sanofi Pasteur era formulado no IB;
- 4) fabricação do monovalente no IB.

A atual sequência de produção da vacina influenza é dividida em três grandes etapas, além da etapa de análise/liberação do produto, semiacabado e acabado (BUTANTAN, 2014). Elas são centrais na produção da vacina influenza e devem ser entendidas em conjunto como um processo núcleo/principal, são elas: 1) obtenção dos monovalentes (concentrado ativo biológico propriamente dito); 2) formulação da suspensão de monovalentes para a obtenção da fórmula final a ser envasada; 3) envase do formulado em frascos ampola e a embalagem secundária (cartuchos e caixa de embarque); 4) controle de qualidade.

Esses setores/processos citados utilizam em suas rotinas uma série de elementos (equipamentos produtivos, sistemas de engenharia, insumos, etc.) que em conjunto formam a infraestrutura biotecnológica e representam a capacidade produtiva do IB. Esses elementos são provenientes de vários países e diferentes fabricantes, incluindo o Brasil, e possuem um considerável grau de especialização e especificidade. Em outras palavras, são bens de capital e matérias-primas que foram desenvolvidos para a utilização no setor farmacêutico, e em alguns casos, especificamente para a produção de imunobiológicos. Além disso, concentram muitas inovações tecnológicas e possuem alto valor agregado de mercado.

Cabe ressaltar que outros setores/processos, como a Garantia da Qualidade, Engenharia e Manutenção, Tecnologia da Informação, dão suporte ao processo núcleo da vacina influenza, porém não serão aqui considerados.

MATERIAL E MÉTODOS

Mapas temáticos

Os mapas temáticos foram utilizados para caracterizar e analisar a origem geográfica da infraestrutura e dos insumos do processo de produção da vacina influenza no IB. Segundo Slocum et al (2009), esses mapas são representações gráficas usadas para destacar os padrões espaciais de um ou mais

atributos/variáveis geográficas. Ainda segundo os autores, eles são utilizados para prover informações específicas sobre locais determinados e padrões espaciais, ou para comparar dois ou mais mapas.

O mapa temático usado foi de figuras geométricas proporcionais. Usa a variável visual tamanho para expressar a proporcionalidade entre os objetos e é indicado para representar números absolutos (MARTINELLI, 2003; SLOCUM et al., 2009).

Coleta dos dados

A coleta dos dados ocorreu em duas etapas: inventário dos objetos da infraestrutura e pesquisa das respectivas origens geográficas. No inventário, foram utilizados os documentos institucionais obtidos nos setores de Garantia da Qualidade e Serviços Técnicos do IB. Os objetos selecionados obedeceram basicamente dois critérios:

- a) participação do objeto: foram considerados quaisquer objetos atuantes nas etapas centrais de produção (produção do monovalente, formulação, envase e controle de qualidade);
- b) natureza do objeto: foram considerados quaisquer objetos enquadrados como equipamento produtivo de processamento direto (contato direto com o produto - reator, agitador, envasadora, etc.), equipamento produtivo de processamento indireto (auxiliar - autoclaves de esterilização de peças, lavadora, etc.), equipamento/instrumento para controle em processo (contador de partículas, balança para conferência de conteúdo, equipamento para teste de integridade de filtros, etc.), sistema de utilidade limpa (água farmacêutica, vapor puro, ar comprimido classificado), equipamento/instrumento para controle de qualidade de produto intermediário ou acabado (cromatógrafos, espectrofotômetros, leitor de microplaca, etc.), insumos químicos utilizados na produção do monovalente ou formulação (sais grau farmacêutico para solução tampão, conservantes, etc.), insumos (não químicos) de envase e embalagem (ampola, cartuchos, bula).

Não foram contemplados padrões de referência (químicos), utilidades sujas (exemplo, água potável, ar comprimido não classificado, etc.) e consumíveis (exemplo, cartuchos de filtros).

Agrupamento dos dados

Os objetos do inventário foram classificados em função do país de origem. Foram utilizados três critérios para medir a participação dos países no processo produtivo:

- a) Objetos: o número total de objetos foi contabilizado, mesmo quando possuíam a mesma aplicação ou mesmo fabricante. Contribui para mostrar o volume de compra/importação e, em certo sentido, o montante de recursos financeiros;
- b) Fabricantes: expressa os distintos produtores dos objetos de um determinado país, independentemente da aplicação. Se um fabricante fornecer objetos a diferentes aplicações, será considerado apenas uma vez. Reflete a diversidade de corporações envolvidas no processo produtivo;
- c) Aplicações: foram contadas apenas as diferentes aplicações que determinado país executa no processo. Os diversos objetos fornecidos por um país, e que executam a mesma tarefa, são consideradas apenas uma vez, mesmo sendo de fabricantes distintos. Ilustra a capacidade tecnológica de cada país;

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela 1 sintetiza os dados sobre o processo de produção. Eles indicam que a etapa com maior número de objetos é a produção de monovalente. Como esperado, o número de fabricantes e de aplicações são menores do que o total de objetos.

No total, 13 países, incluindo o Brasil, contribuíram com algum objeto para a infraestrutura biotecnológica. Em conjunto, esses países forneceram 200 objetos, provenientes de 63 fabricantes, que executam 66 aplicações/funções diferentes no processo produtivo da vacina influenza.

Tabela 1 - Totais de objetos, fabricantes e aplicações da PDP da vacina influenza

	Objetos	Fabricantes	Aplicações
Monovalente	122	30	36
Formulação	30	12	10
Emvasamento/Acondicionamento	32	21	18
Controle de Qualidade	16	12	11

Fonte: Autores

Comparação dos agrupamentos

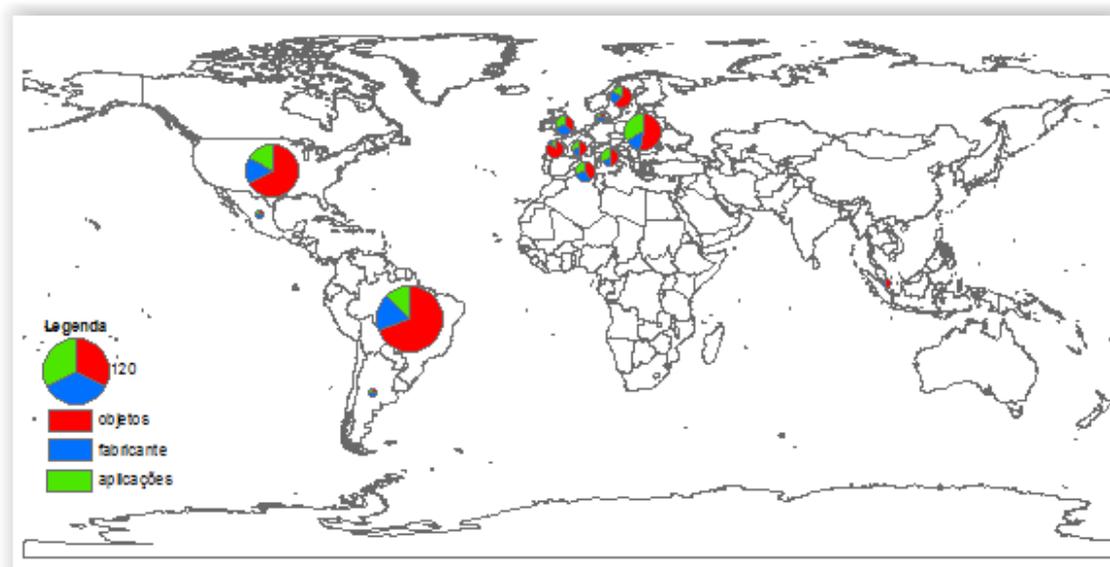
A tabela 2 e a figura 1 mostram a participação relativa dos países em cada uma das formas de agrupamento.

Tabela 2 - Participação dos países considerando os totais de objetos, fabricantes e aplicações

	Objetos (absoluto; relativo)	Fabricantes (absoluto; relativo)	Aplicações (absoluto; relativo)
Brasil	85; 42,5%	23; 36,5%	15; 22,7%
EUA	55; 27,5%	13; 20,6%	14; 21,2%
Itália	6; 3,0%	2; 3,2%	4; 6,1%
Suíça	6; 3,0%	5; 7,9%	4; 6,1%
Suécia	10; 5,0%	3; 4,8%	3; 4,5%
França	5; 2,5%	2; 3,2%	3; 4,5%
Dinamarca	1; 0,5%	1; 1,6%	1; 1,5%
Cingapura	2; 1,0%	1; 1,6%	1; 1,5%
Alemanha	22; 11,0%	6; 9,5%	14; 21,2%
Inglaterra	5; 2,5%	4; 6,3%	4; 6,1%
Argentina	1; 0,5%	1; 1,6%	1; 1,5%
Bélgica	1; 0,5%	1; 1,6%	1; 1,5%
México	1; 0,5%	1; 1,6%	1; 1,5%
Total	200	63	66

Fonte: Autores

Figura 1 - Mapa da representatividade dos países: objetos, fabricantes e aplicações



Fonte: autores

Analisando os números do Brasil, nota-se que sua participação diminui no sentido da diversidade. Quando se considera o número total de objetos, a participação do Brasil é a maior (42,5%), mas diminui quando se analisa o número de fabricantes (36,5%). Essa redução se amplia no número de aplicações (22,7%).

Por outro lado, Alemanha e Suíça possuem significativas participações relativas. O primeiro de 11% no total de objetos e 21,2% no total de aplicações e, o segundo, 3,0% no total de objetos e 7,9% no total de fabricantes. Esses fatos contribuem para caracterizá-los como os países que possuem expressiva diversidade tecnológica.

Objetos

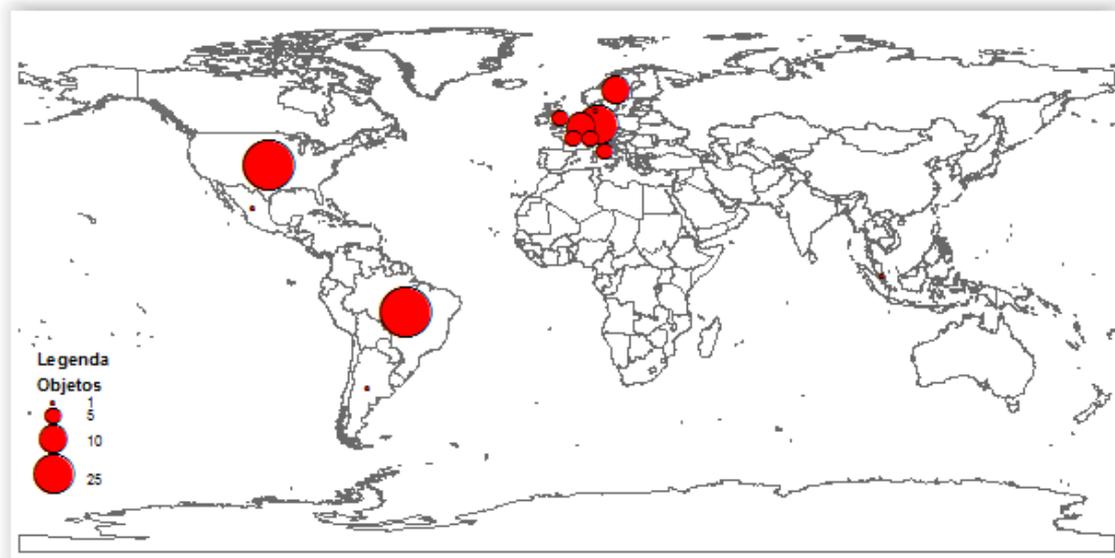
Os objetos estão representados na figura 2. Observa-se que Europa e EUA, em conjunto, representam a produção de mais da metade dos objetos (55,5%). Os demais países, essencialmente os asiáticos e os latino americanos (exceto Brasil), contribuem com apenas 2,0%. Esses números, representados no mapa de círculos proporcionais, ilustram uma visualização tripolar. Desses três grandes centros (Brasil, EUA e Europa), a Europa revela uma fragmentação, pois é composta por um grande número de países participantes (8 de um total de 13).

Apesar de possuir a maior participação (42,5%), o total brasileiro é menor do que Europa e EUA juntos (55,5%). Assim, a contribuição dos países desenvolvidos do norte, em conjunto, ainda é majoritária.

Fabricantes

Os fabricantes estão representados na figura 3. Nota-se que a participação da Europa, embora visualmente fragmentada, supera a do Brasil.

Figura 2 - Representação do total de objetos da PDP por país



Fonte: autores

Figura 3 - Representação dos fabricantes da PDP por país



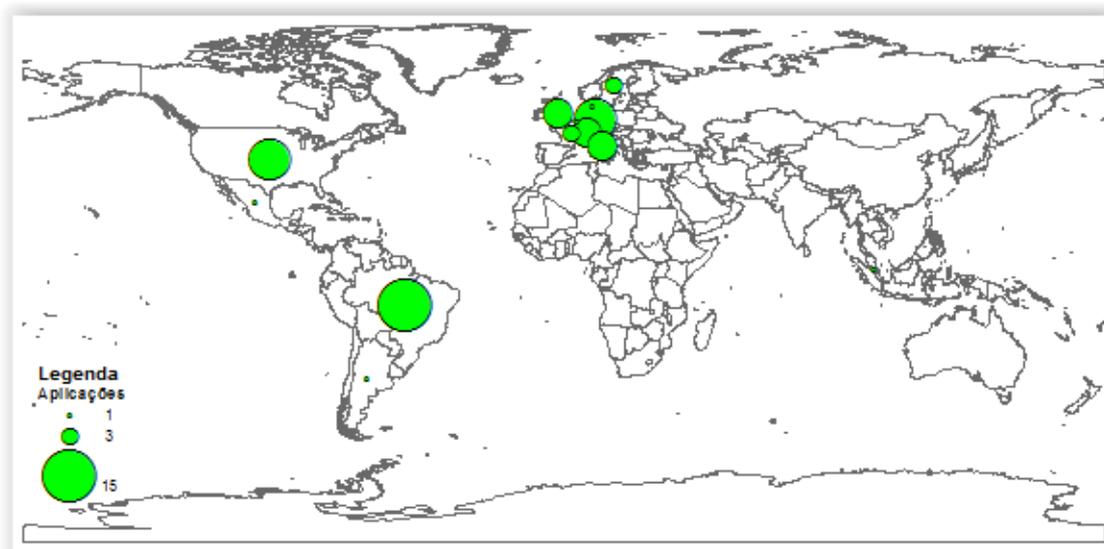
Fonte: autores

Apesar do mapa de figuras geométricas manter o destaque nos três principais centros, nota-se que houve uma maior participação da Europa, enquanto EUA e Brasil diminuíram suas participações relativas. A diferença entre o Brasil (36,5%) e os países desenvolvidos do norte, EUA e da Europa (58,7%), é ainda maior neste agrupamento, 22,2% ante 13,0% do total de objetos.

Aplicações

As aplicações estão representadas na figura 4. A participação nacional, nesse agrupamento, foi a menor (22,7%). Os EUA e a Alemanha, ambos com 21,2%, se aproximam do número brasileiro. A comparação entre Brasil (22,7%) e o grupo de Europa e EUA (72,7%), revela uma diferença de 50,0%. Interessante notar que a participação europeia é de 51,5%. O mapa de figuras geométricas mantém a característica tripolar com Brasil, EUA e Europa sendo os protagonistas.

Figura 4 - Representação do total de aplicações da PDP por país



Fonte: Autores

Importante destacar que os insumos farmoquímicos são procedentes de apenas dois países, EUA e Alemanha. Outro ponto que merece destaque é a alta participação da Suíça nos equipamentos analíticos do Controle de Qualidade.

O Brasil se destaca como fornecedor de tanques de aço inox e equipamentos térmicos não complexos. Também, pelo fato de não participar de nenhuma etapa analítica ou de purificação (equipamentos mais complexos).

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A infraestrutura biotecnológica e os insumos empenhados na produção da vacina influenza no Instituto Butantan apresentaram origem e características diversificadas: 13 países, 200 objetos, 75 fabricantes e 75 aplicações. Os mapas temáticos mostraram uma recorrente visualização tripolar dos três grandes centros mais importantes: Brasil, EUA e Europa.

A participação brasileira foi de 42,5% dos objetos, 36,5% dos fabricantes e 22,7% das aplicações. Essa constatação reforça as afirmações de Miyaki et al (2011), sobre o sucesso desse modelo de parceria de desenvolvimento produtivo. No entanto, apesar do *know how* absorvido durante o processo, considera-se que ainda há uma significativa dependência da tecnologia estrangeira, principalmente quando se considera a diversidade de fabricantes e aplicações envolvidas.

Ainda que não seja pertinente supor a independência absoluta, de qualquer país, na fabricação de uma vacina ou outro produto farmacêutico e biotecnológico, os resultados indicam um potencial de

ampliação da indústria nacional na produção da infraestrutura biotecnológica e dos insumos, sem a qual um *know how* transferido não se operacionaliza.

O uso de critérios adicionais para mensurar e qualificar a participação relativa dos países, como patentes e preço médio dos objetos, seria útil para refinar as análises sobre a produção de equipamentos e sistemas biotecnológicos. A comparação entre os dados do IB com os resultantes de outras PDPs mostra outra possibilidade para a continuação da pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANTAS JR, R.M.; ALMEIDA, R.S. Diagnóstico médico e uso corporativo do território brasileiro: uma análise do circuito espacial produtivo dos reagentes para diagnóstico. **Saúde Sociedade**, São Paulo, v.4, n. 2, p.674-690, 2015. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902015000200022>
- BRASIL. Lei 12.715/2012, de 18 de setembro de 2012. Altera o Art. 24 da Lei no 8.666, de 21 de junho de 1993. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 17 set. 2012. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/l12715.htm>. Acesso em 03 mar. 2015.
- BRASIL. Lei 8.666/1993, de 21 de junho de 1993. Regulamenta o Art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 21 jun. 1993. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8666cons.htm>. Acesso em: 03 mai. 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Campanha Nacional de Vacinação contra Influenza**. Informe Técnico. Brasília 2014. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/10/Informe-Campanha-Influenza---25-03-2014.pdf>>. Acesso em 02 mar. 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Campanha Nacional de Vacinação contra Influenza**. Informe Técnico. Brasília 2015. Disponível em: <<http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/abril/09/Informe-Cp-Influenza---25-03-2015-FINAL..pdf>>. Acesso em 10 mai. 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Campanha Nacional de Vacinação contra Influenza**. Informe Técnico. Brasília 2016. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/11/informe-tecnico-campanha-vacinacao-influenza-2016.pdf>>. Acesso em 14 jul. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde, **Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_imunizacoes_pni40.pdf>. Acesso em 02 mar. 2015.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 2.531 de 12 de novembro de 2014. Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 12 nov 2014. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531_12_11_2014.html>. Acesso em 02 mar. 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 837/2012 de 18 de abril de 2012. Define as diretrizes e os critérios para o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 18 abr. 2012. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0837_18_04_2012.html>. Acesso em 02 mar. 2015.
- GERDIL, C. The annual production cycle for influenza vaccine, **Vaccine**, v. 21, p.1776-9, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(03\)00071-9](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00071-9)
- HOVAV, S.; TSADIKOVICH, D. A network flow model for inventory management and distribution of influenza vaccines through a healthcare supply chain, **Operations Research for Health Care**, v. 5, p.49-62, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.orhc.2015.05.003>

- IBANEZ, N.; ALVES, O.S.F. Saúde, desenvolvimento, inovação tecnológica e cooperação regional: Instituto Butantan - Estudo de Caso sobre a Transferência de tecnologia para produção de vacina contra influenza. In: SEMINÁRIO NACIONAL DE HISTÓRIA DA CIÊNCIA E DA TECNOLOGIA, 13, 2012, São Paulo. **Anais eletrônicos...** São Paulo. 2012. p.1-15. Disponível em: <http://www.13snhct.sbhc.org.br/resources/anais/10/1345063208_ARQUIVO_InfuenzaSBHC2012.pdf> . Acesso em 27 out. 2015.
- INSTITUTO BUTANTAN, **Plano de Validação, Laboratório Influenza**. IB/PV/GQ/009, versão 2: manual. São Paulo, 2014. 87p.
- MARTINELLI, M. **Mapas da Geografia e Cartografia Temática**. São Paulo: Contexto, 2003. 112p.
- MILSTIEN, J.B.; GAULÉ, P.; KADDAR, M. Access to vaccine technologies in developing countries: Brazil and India, **Vaccine**, v.25, p.7610–7619, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.09.007>
- MIYAKI, C. et al. Influenza vaccine production for Brazil: A classic example of successful North-South bilateral technology transfer, **Vaccine**, v.29, p. A12-A15, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.04.127>
- MIYAKI, C. Transferência de tecnologia da vacina influenza. In: SIMPÓSIO PRODUÇÃO DE VACINAS NO BRASIL: PROBLEMAS, PERSPECTIVAS E DESAFIOS ESTRATÉGICOS. 1, 2012, Rio de Janeiro. **Anais eletrônicos...** Rio de Janeiro. 2012. p. 1-21. Disponível em: <<https://www.abc.org.br/IMG/pdf/doc-4673.pdf>>. Acesso em: 29 set. 2015.
- MOURA R.F. et al. Fatores associados à adesão à vacinação anti-influenza em idosos não institucionalizados, São Paulo, Brasil, **Cadernos de Saúde Pública**, São Paulo, v.31, n.10, p.2157-2168, 2015. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00065414>
- SLOCUM, T.A.; MCMASTER, R.B.; KESSLER, F.C.; HOWARD, H.H. **Thematic cartography and geovisualization**. 3rd ed. Upper Saddle River: Pearson Prentice Hall, 2009. 561p.
- WHO (World Health Organization), **Influenza**, (Seasonal) 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>>. Acesso em: 27 set. 2016.