

A multiplicação das vacinas

Butantan desenvolve tecnologia para ampliar a produção e baixar o custo

FABRÍCIO MARQUES
ILUSTRAÇÕES NELSON PROVAZI



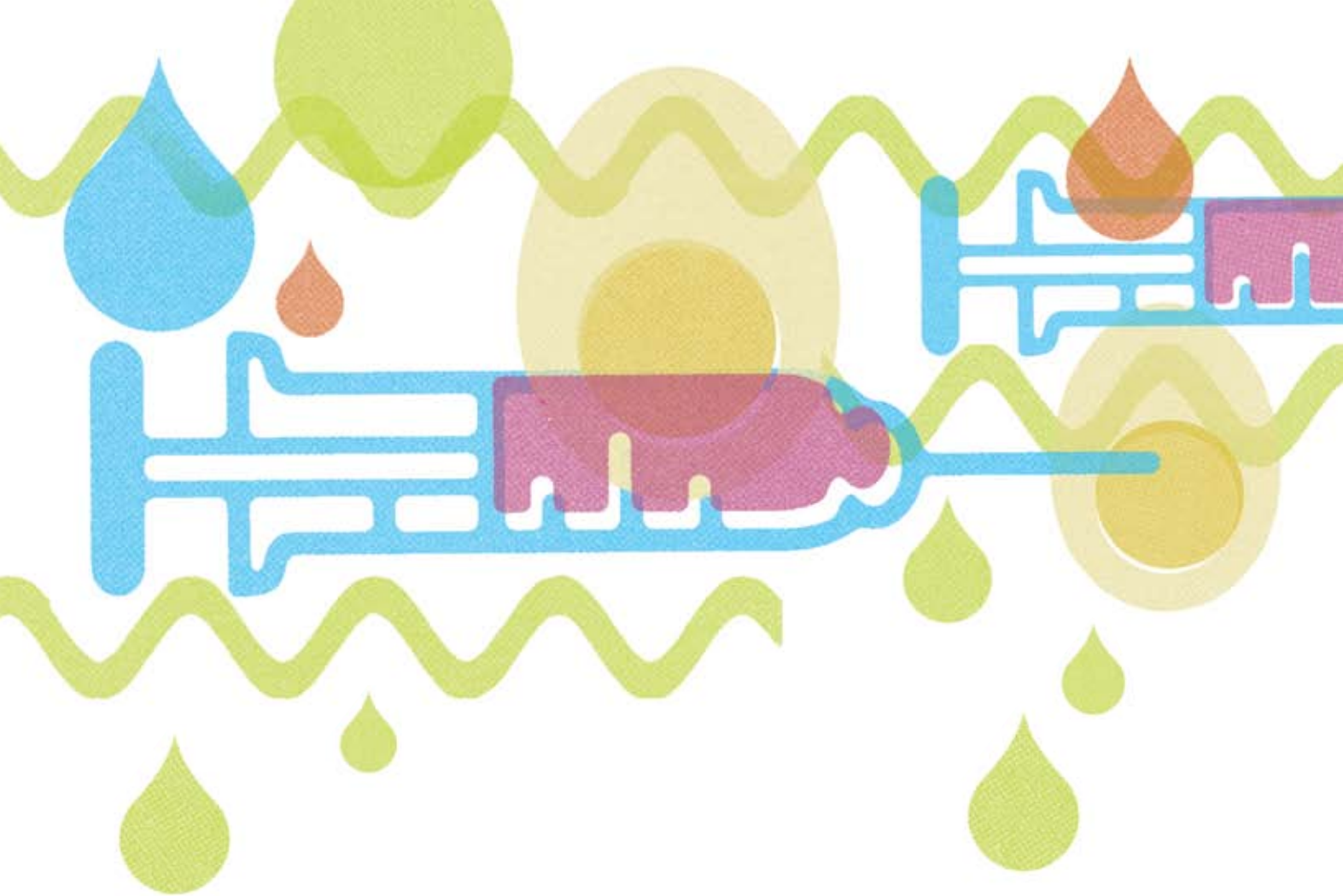
Com capacidade de produzir 20 milhões de doses, a fábrica de vacinas contra gripe do Instituto Butantan começou a funcionar integralmente em março e deve garantir ao Brasil autossuficiência na prevenção contra o vírus *influenza* para pessoas idosas já em 2012. Num horizonte de três a cinco anos, o país poderá tornar-se até um exportador de vacinas contra gripe. Duas tecnologias desenvolvidas pelos pesquisadores do Butantan prometem ampliar a produção. Isso, sem a necessidade de expandir a planta, que havia sido inaugurada em 2007 mas só recentemente teve seus processos validados, ou de adquirir mais matéria-prima – cada dose requer o uso de um ovo de galinha fecundado para a reprodução dos vírus, o que torna a fábrica consumidora de 20 milhões de ovos por ano. Uma das tecnologias permite isolar o vírus inteiro, com todas as proteínas do seu interior. Hoje a vacina contra *influenza* aproveita do vírus uma proteína, a hemoaglutinina A. As demais proteínas são descartadas, embora também deem proteção e sofram menos mutações que a hemoaglutinina A. “Quando produzimos essa nova vacina, descobrimos que a produção por ovo aumentava, conforme

o sorotipo do vírus, de duas até sete vezes”, diz Isaias Raw, pesquisador do Instituto Butantan.

A segunda tecnologia, já patenteada pelo instituto, obteve o isolamento de uma substância adjuvante, o monofosforil lipídeo (MPLA), que intensifica a reação imunológica do organismo ao estimular a produção adequada de anticorpos ou linfócitos. Já foram criadas outras substâncias desse tipo, mas elas custam caro ou não são acessíveis. O MPLA, curiosamente, é um subproduto de outra linha de pesquisa do Butantan, que foi o desenvolvimento de um novo tipo de vacina contra coqueluche, considerada mais segura graças à remoção de lipopolissacarídeos (LPS) da bactéria que causavam reações inflamatórias e tóxicas. “Convertemos quilos de LPS em MPLA, que em pequenas quantidades permite aumentar a resposta de várias vacinas fazendo com que possam ser usadas em dosagens menores”, diz Isaias Raw. Testes em camundongos mostraram que o MPLA permite proteger contra *influenza* usando um quarto da dose atual. O efeito já foi demonstrado também em seres humanos.

A substância está sendo testada contra várias doenças. O Butantan comprovou que o MPLA tem potencial para uso em vacinas contra leishmaniose para

cães, quebrando um elo da transmissão da doença que pode ser mortal para os homens. Também é objeto de pesquisas pelo Instituto Ludwig, em Nova York, para potencializar o efeito de uma vacina contra câncer de ovário, e por um grupo de pesquisadores de Ribeirão Preto, numa vacina contra tuberculose. “Em breve será avaliada também com uma vacina contra hepatite B que hoje é ineficaz em pessoas acima de 50 anos que aguardam transplante de fígado ou rins”, diz Isaias Raw. Ao ampliar a resposta imunológica, o MPLA também a torna menos específica – já foram detectados casos em que uma vacina contra gripe também imunizou contra outros sorotipos. O MPLA é barato. “Podemos produzir com um custo de centavos MPLA para 1 bilhão de doses. Isso torna o Brasil protegido da pressão das grandes empresas, que não querem vender o adjuvante, mas a vacina pronta”, afirma o pesquisador. Os resultados, que dependem de novos ensaios clínicos para chegar à linha de produção, foram publicados na revista *Vaccine* em artigo assinado por Raw, Cosue Miyaki, Wagner Quintilio e Eliane Miyaji, entre outros pesquisadores do Butantan. “As pesquisas do laboratório não terminam com a publicação do artigo, mas com a produção de vacinas para atender à população”, diz Isaias Raw.



O Butantan acredita que as duas tecnologias têm potencial para aumentar a capacidade de produção da planta do *influenza* de 20 milhões para 160 milhões de doses da vacina. Tal crescimento, além da realização de ensaios clínicos, dependerá naturalmente das condições de mercado, que têm variado bastante nos últimos anos. A fábrica foi idealizada em 2004, quando havia a ameaça da gripe aviária. Causada pelo vírus H5N1, a doença teve surtos em 2005 que dizimaram milhares de aves e chegaram a infectar algumas pessoas no Vietnã, Tailândia, Indonésia e Camboja. Naquela época, um antigo prédio do Instituto Butantan foi convertido em laboratório piloto para iniciar a produção em pequena escala da vacina. Simultaneamente, foi obtido financiamento do estado de São Paulo para a construção da fábrica e do Ministério da Saúde para importar equipamentos. A tecnologia para a produção da vacina foi transferida pelo laboratório Charles Merieux, hoje Sanofi-Pasteur, e se baseia na reprodução do vírus em ovos galados.

A OMS avalia que o alarme sobre a letalidade do H1N1 foi superdimensionado, mas na época disparou uma articulação para oferecer vacinas

O panorama transformou-se radicalmente em 2009, com o surgimento do vírus H1N1, causador da chamada gripe suína. Ele apareceu nos Estados Unidos, infectou milhares de mexicanos e rapidamente se tornou uma pandemia. As cepas eram parecidas com as do *influenza* de 1918, causador da chamada gripe espanhola, que matou 40 milhões de pessoas. Em comum, os dois vírus atingiam principalmente jovens, crianças e mulheres grávidas, um público que até então não era alvo de campanhas de vacinação. De repente, a demanda por imunização cresceu 10 vezes. Hoje a Organização Mundial da Saúde (OMS) avalia que o alarme em relação à letalidade do H1N1 foi superdimensionado, mas na época disparou uma articulação para oferecer vacinas. “A OMS mandou preparar uma vacina e a cedeu aos produtores, incluindo o Butantan. Não haveria vacina para todos, mas o acordo entre o Butantan e a Sanofi garantiu a prioridade para adquirir as vacinas fabricadas no exterior e permitiu imunizar cerca de 80 milhões de pessoas”, diz Isaias Raw.





A produção de vacina se baseia no uso de ovos galados

Mesmo antes da aplicação das novas tecnologias, o Butantan vislumbra a chance de exportar vacinas contra gripe para países do hemisfério Norte. Hoje a produção da fábrica tem uma forte sazonalidade. A fabricação começa por volta de setembro, quando a OMS define quais são os três tipos de vírus da gripe mais prevalentes naquele período e repassa amostras aos fabricantes. No caso do Butantan, a produção se concentra até o mês de abril, quando começa a vacinação – e a planta fica parada no restante do ano. “Nesse período poderíamos produzir a combinação de vacinas do hemisfério Norte e fornecê-la para a população que vive acima do equador, tanto no Brasil quanto em países como Venezuela, Colômbia e Guianas”, diz Isaias Raw. “Hoje a imunização chega atrasada a essas regiões e não é realmente eficaz.”

Vírus e embrião - A fábrica demorou sete anos para ficar pronta porque foi preciso superar uma série de etapas e obstáculos. Além de questões burocráticas relacionadas à escolha da construtora e à importação de equipamentos especiais como ultracentrífugas, também foi necessário desenvolver uma máquina que destrói o que sobra dos ovos, depois de separar o líquido repleto de vírus que banha o embrião. Esse material precisa ser reduzido a um pó para ser transportado com segurança e incinerado, evitando que sirva de alimento para aves e outros animais – bastariam alguns vírus vivos para disseminar a doença. “Trata-se de um processo bastante complexo, que tem uma técnica

específica para injetar a cepa do vírus em cada ovo, separar o suco do vírus, purificá-lo e repurificá-lo e dar um tratamento ecologicamente correto ao material descartado”, diz Hernan Chaimovich, superintendente da Fundação Butantan. Como a vacina imuniza contra três tipos de *influenza*, a produção se concentra em uma cepa de cada vez. Antes de passar para o próximo vírus, a planta precisa parar por alguns dias e sofrer um processo rigoroso de desinfecção. Só neste ano a Sanofi, ao acompanhar a produção dos primeiros lotes, atestou que a fábrica foi validada dentro

↳
Esse avanço gigantesco nos tornou o único país na América Latina a produzir vacinas contra *influenza*, afirmou Jorge Kalil

das regras da Comunidade Europeia. Os investimentos para a execução do projeto ultrapassaram os R\$ 100 milhões, com verbas do governo do estado de São Paulo, do Ministério da Saúde e da Fundação Butantan. “Essas cifras se tornam irrelevantes diante dos milhões de reais de economia que o Brasil faz ao não precisar comprar o produto de laboratórios internacionais”, afirmou Jorge Kalil, diretor-geral do Instituto Butantan, em artigo publicado no jornal *Folha de S. Paulo*. “Esse avanço científico-tecnológico gigantesco nos tornou hoje o único país na América Latina a produzir vacinas contra *influenza*.”

Aliança global - A capacidade de produção de vacinas por instituições públicas brasileiras chamou a atenção da Fundação Bill e Melinda Gates, que também tem feito contato com instituições de outros países. No ano passado, o Butantan recebeu a visita de Tachi Yamada, presidente do Programa de Saúde Global da fundação, interessado em conhecer a capacidade de produção da instituição paulista. A entidade filantrópica do dono da Microsoft procura parceiros para produzir vacinas a baixo custo que seriam repassadas a países em desenvolvimento. Recentemente foi formalizada uma proposta de colaboração com o Butantan, a Serum Institute, da Índia, e o Bio-Manguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio. A parceria tem como meta a produção de cerca de 30 milhões de doses de uma vacina pentavalente, contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B e hemófilo B (causador de meningite e outras doenças). O Butantan entregou uma proposta para fornecer 100 milhões de doses a US\$ 1,50 cada uma, para entrega em 2014, e aguarda a resposta. Já produziu efeitos notáveis a articulação da Fundação Bill e Melinda Gates e da Aliança Global por Vacinas e Imunização (Gavi, na sigla em inglês) em busca de novos fornecedores. No mês passado, quatro gigantes farmacêuticas, a GSK, a Merck, a Johnson & Johnson e a Sanofi-Aventis, concordaram em vender à Gavi vacinas contra diarreia e rotavírus a preço de custo. A redução de preço chega a 70%. E duas empresas da Índia, a Serum Institute e a Panacea Biotec, comprometeram-se com o fornecimento da pentavalente cobrando US\$ 1,75 a dose. ■