

BUTANTAN – 120 ANOS

INSTITUTO

RITMO RENOVADO

O instituto paulista se fortaleceu, mobilizou competências
e integrou equipes para enfrentar a pandemia

Carlos Fioravanti



Um dos primeiros prédios do instituto criado para combater a peste bubônica

BUTANTAN

Respira-se entusiasmo no Instituto Butantan. A necessidade de buscar formas de combater a pandemia de Covid-19 integrou em projetos comuns equipes que viviam distantes. Em consequência, pesquisadores e grupos de apoio da instituição que completa 120 anos neste mês de fevereiro se sentiram com sangue novo, estimulados com as possibilidades de ação. “Estávamos nos preparando para um salto quando a pandemia começou”, comenta o médico Dimas Covas, diretor do instituto (*ver entrevista na página 26*).

No final de dezembro de 2020, ao avaliar as ações contra a pandemia, a biomédica Sandra Coccuzzo Sampaio Vessoni, diretora do Centro de Desenvolvimento Científico (CDC) e coordenadora do Laboratório Estratégico de Diagnóstico, reiterou: “Estamos aqui para atender

demandas de saúde pública de maneira rápida, como exige a pandemia”. Em março, quando os primeiros casos de Covid-19 começaram a ser registrados no Brasil, ela e a bióloga Carolina Sabaga adaptaram espaços do setor de controle de qualidade para fazer testes diagnósticos rápidos de detecção do vírus. O instituto chegou a fazer 4 mil deles por dia e assumiu a coordenação de uma rede de 29 laboratórios públicos e privados que fechou 2020 com cerca de 2 milhões de exames realizados no estado de São Paulo.

O Butantan entrega atualmente sete tipos de vacinas e 13 de soros para distribuição nacional. Pela venda desses produtos ao Ministério da Saúde o instituto recebe cerca de R\$ 2 bilhões por ano – outros R\$ 500 milhões chegam da Secretaria de Estado da Saúde, ao qual é vinculado. A FAPESP é a principal financiadora das atividades científicas do instituto: 941 projetos

foram concluídos desde a década de 1990; os 54 projetos em andamento, com duração de dois a quatro anos, somam R\$ 136,7 milhões. Em 2018 e 2019, a Fundação contribuiu com R\$ 17 milhões dos R\$ 20 milhões na área de pesquisa e com R\$ 6 milhões dos R\$ 18 milhões investidos em inovação. Outros R\$ 17 milhões chegaram por meio de outras agências de apoio à pesquisa e de convênios com empresas.

Quando a pandemia começou, a farmacêutica Ana Marisa Chudzinski-Tavassi, diretora do Centro de Desenvolvimento e Inovação (CDI), chamou os diretores dos 12 laboratórios com quem trabalha para planejar o que deveriam fazer. Conseguiram o vírus isolado, por meio de um projeto com o Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP), e o replicaram e inativaram, por meio de radiação, com a colaboração do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (Ipen). “Fizemos um trabalho integrado, como sempre deveria ter sido, com vários setores do instituto”, ela observou. “Todos se conheciam, mas poucos já haviam trabalhado juntos.”

Em dezembro, o Butantan anunciou a conclusão do desenvolvimento de um soro anticonoronavírus, que poderia ser usado para deter a infecção em pessoas com sintomas da doença (ver “Butantan desenvolve soro contra coronavírus” em Pesquisa FAPESP). Sua utilização em pessoas com Covid-19 depende da aprovação para os testes clínicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Em junho de 2020, o instituto anunciou um acordo com a empresa chinesa Sinovac para a realização de testes fase 3, para avaliação de segurança e eficácia em pessoas, e produção no Brasil da vacina CoronaVac. Iniciado em julho e com apoio da FAPESP (R\$ 32,5 milhões), o estudo mobilizou 12 centros de pesquisa de 10 cidades em seis estados das regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, com a participação de 12.476 voluntários.

“O ensaio clínico da vacina contra a Covid-19 vai mudar a história do Butantan. Estamos muito mais ágeis”, diz a enfermeira Ana Paula Batista, gerente de Operações em Projetos Clínicos do instituto. “Desde o planejamento dos testes, tudo tem sido feito em tempos muito curtos, incluindo a importação das vacinas.” Segundo ela, como esse trabalho é prioritário, o prazo para o Departamento Jurídico do instituto aprovar um acordo de parceria com os centros de pesquisa caiu de três meses para 10 dias. A liberação das notas fiscais para envio de materiais, que antes tomava dois dias, agora sai em uma hora. “As outras equipes do instituto hoje entendem cla-

ramente o que é um ensaio clínico e o trabalho de cada um para cumprirmos as metas”, diz.

Em dezembro passado, o instituto começou a envasar a vacina produzida na China. “Cada vacina tem processos específicos de mistura, agitação e manutenção da homogeneidade”, explica o farmacêutico Tiago Rocca de Moraes, gerente de Parcerias Estratégicas e Novos Negócios da Fundação Butantan, instituição criada em 1989 inicialmente para facilitar a produção do instituto e que atualmente apoia também a pesquisa e o ensino. O acordo de transferência tecnológica com a empresa chinesa é um dos 10 em vigor – o primeiro foi em 1999, com a farmacêutica francesa Sanofi, por meio do qual o instituto começou a produzir, em 2010, a vacina contra influenza.

A implantação de outras etapas de produção da vacina contra Covid-19 depende do ritmo da pandemia, que determinará a necessidade de mobilização das equipes e dos equipamentos de produção. Uma das unidades de produção está sendo reformada, com financiamento da iniciativa Todos pela Saúde, no montante de R\$ 50 milhões, e deve estar pronta em outubro deste ano para receber os equipamentos que estão sendo comprados. “Como será uma planta multipropósito, se não for usada para a produção da vacina contra Covid-19 poderá servir para retomarmos outras, à base de cultura de células, que paramos de produzir inteiramente”, informa o biólogo Ricardo das Neves Oliveira, diretor de Produção.

Segundo ele, por inadequação às regras novas sobre boas práticas de produção estabelecidas pela Anvisa, o instituto interrompeu em 2010 a produção das vacinas contra raiva, tétano, pertussis (coqueluche) e difteria, que passaram a ser importadas e envasadas ou rotuladas no instituto. “A decisão à época foi interromper a produção, diante das dificuldades de atender às novas exigências”, comenta. Dos sete tipos de vacina fornecidas para o Programa Nacional de Imunização, a única produzida integralmente no instituto é a contra influenza. O Butantan produz também 13 tipos de soros neutralizadores de toxinas de serpentes, escorpiões, aranhas e dos efeitos do vírus da raiva e das bactérias causadoras do tétano, da difteria e do botulismo.

PRODUÇÃO FLEXÍVEL

A linha de produção do instituto vive se refazendo. Por causa de doenças que avançam ou recuam, resultados insatisfatórios de soros e vacinas, defasagem tecnológica, dificuldades de desenvolvimento e de financiamento ou ainda por razões incertas, muitos projetos ou linhas de produção estacionaram.

Em 1943, o Butantan produziu penicilina em escala semi-industrial e a usava para tratar infecções graves. Ainda que os resultados tenham

Butantan em números

*Dados de 2020

FUNCIONÁRIOS

▶ **2.179**

Fundação Butantan

▶ **519**

Instituto

ORÇAMENTO

▶ **R\$ 1,7 bilhão**

Vendas ao Ministério da Saúde (para a Fundação Butantan)

▶ **R\$ 99,1 milhões**

Secretaria de Estado da Saúde (para o Instituto Butantan)

▶ **R\$ 39,8 milhões**

FAPESP, BNDES, Capes, CNPq

PRODUÇÃO

▶ **91,4 milhões**

de doses de vacinas (7 tipos)

▶ **422,7 mil**

ampolas de soros (13 tipos)

▶ **69**

patentes em vigência

EXTENSÃO

▶ **4**

museus

MUSEU BIOLÓGICO

▶ **380**

exemplares vivos de serpentes, lagartos, anfíbios, aracnídeos, dos quais 100 em exposição



Por dentro do instituto (sentido horário a partir da foto maior à esq.): controle de qualidade da vacina contra influenza, veneno liofilizado, cavalos usados na produção de soros, vacina contra Covid-19



VISITANTES

▶ **35.023**

ingressos vendidos de janeiro a março de 2020 (visitação suspensa com a pandemia)

COLEÇÕES ZOOLOGICAS

▶ **670 mil**

exemplares de aracnídeos

▶ **23 mil**

de miriápodes

▶ **180 mil**

de ácaros

▶ **6,5 mil**

de insetos

▶ **25,2 mil**

de serpentes

▶ **3,7 mil**

de anfíbios, lagartos e anfisbenas

tido bons, como relatado na revista *Memórias do Instituto Butantan* em 1944, a diretoria concluiu que seria melhor transferir a responsabilidade da produção a empresas privadas, já que não era possível dar conta dos investimentos necessários para atender à demanda crescente. Na década de 2010, por razões diversas, também não avançou o surfactante pulmonar, feito a partir de resíduos descartados de porcos, para ser usado em recém-nascidos prematuros com dificuldade para respirar (ver Pesquisa FAPESP n^{os} 70, 121 e 147), nem a fábrica de hemoderivados, que, além da dificuldade de financiamento, enfrentou a concorrência da Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobras), vinculada ao Ministério da Saúde (ver Pesquisa FAPESP n^o 147).

Acordos com outros centros de pesquisa ou fabricantes ajudam a ganhar tempo, mas não resolvem todas as dificuldades. Um exemplo é a vacina contra dengue, que começou a ser desenvolvida com os Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos

Estados Unidos em 2009. A equipe chefiada pela bacteriologista Neuza Gallina desenvolveu os métodos de produção industrial e uma formulação do imunizante com vírus liofilizado (desidratado e congelado sob vácuo), que pudesse ser transportado facilmente e armazenado em geladeiras comuns, como as outras vacinas.

A formulação inicial, TV003, que se mostrou eficaz em testes nos Estados Unidos em pessoas não expostas previamente ao vírus, é produzida com quatro proteínas – uma para cada tipo de vírus – que devem ser mantidas refrigeradas a -70 graus Celsius (°C). Elas são misturadas apenas na hora da aplicação. No teste clínico fase 2, realizado na cidade de São Paulo de novembro de 2013 a setembro de 2015, com 300 pessoas com idade entre 18 e 59 anos, a versão paulista, chamada Butantan-DV, com vírus liofilizados, apresentou resultados equivalentes aos da formulação original norte-americana: ambas induziram a produção de anticorpos e de células de defesa em pessoas com ou sem contato prévio com algum dos quatro sorotipos do vírus da dengue, como detalhado em um artigo publicado em março de 2020 na revista *The Lancet Infectious Diseases* (ver Pesquisa FAPESP n^o 291). Os testes da fase 3,

com 17 mil participantes, começaram em 2016 e devem terminar no final deste ano. Os pesquisadores tiveram de fazer um acompanhamento dos participantes mais longo do que o habitual para ter certeza sobre a segurança do uso da formulação, após imprevistos com a de outro produtor.

Há outras duas razões para a satisfação que transparece para quem circula pelo centro administrativo da instituição. A primeira é a demanda crescente, mesmo na pandemia, pelos cursos da Escola Superior do Instituto Butantan (Esib), formalizada em dezembro de 2018 para integrar cerca de 35 cursos de especialização ou de pós-graduação antes dispersos. A primeira versão do curso on-line sobre envenenamento por serpentes preencheu em um dia as 50 vagas, a segunda recebeu 100 inscritos e a terceira 200.

A segunda são os planos de ampliação. Segundo Oliveira, diretor de Produção, está concluída a construção da unidade de produção de anticorpos monoclonais para câncer e doenças autoimunes, cuja atividade poderia começar efetivamente no final de 2021, após a certificação pela Anvisa. Trabalha-se também para refazer as unidades de produção de vacinas desaprovadas pela Anvisa – um projeto estimado em US\$ 500 milhões – e aumentar a quantidade de doses da vacina contra

influenza e de soros. “Melhoramos a coleta e o aproveitamento do plasma de sangue dos cavalos, o que deve aumentar a produtividade de soros”, diz o farmacêutico Rui Curi, diretor-presidente da Fundação Butantan. “Queremos também produzir soro liofilizado, o que tornará mais fácil o transporte e o armazenamento, além de aumentar a validade.”

O plano de obras para ciência básica inclui a construção de um biotério central, previsto para ser concluído em 2032, e a mudança de laboratórios, hoje em prédios históricos, para outros, mais adequados e seguros. “Estamos tomando fôlego para enfrentar os próximos 20 anos”, diz Vessoni. Persiste, porém, um problema antigo: a contínua perda de funcionários. “Metade dos líderes dos grupos de pesquisa já tem idade para se aposentar, sem deixar substitutos”, diz ela. “A geração que entrou nos anos 1980 está saindo, sem reposição”, reforça o médico sanitário Nelson Ibañez, coordenador do Laboratório Especial de História da Ciência do instituto. “Precisamos, com urgência, criar uma base nova de pesquisadores, para manter o instituto vivo.” ■

Projetos

Em andamento: <http://bit.ly/BVFapespButantan>
Concluídos: <http://bit.ly/BVButantanDados>

Os artigos científicos consultados para esta reportagem estão listados na versão on-line.



Em instalações como esta, o Butantan planeja a produção de anticorpos monoclonais contra câncer

*Dados de 2020

PESQUISADORES

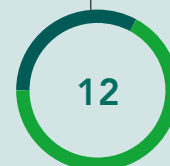
104
na Coordenação de Desenvolvimento Científico (CDC)



46
na Coordenação de Desenvolvimento de Inovação (CDI)

ÁREAS DE PESQUISA

4
CDC



8
CDI

LABORATÓRIOS DE PESQUISA

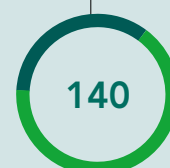
14
CDC



12
CDI

PROJETOS DE PESQUISA

50
CDC



90
CDI