

BUTANTAN – 120 ANOS

# METAMORFOSES CONTÍNUAS

As descobertas científicas se somam à atenção ao controle de qualidade na produção de soros e vacinas



**E**m janeiro de 1916, Vital Brazil (1865-1950) estava em Nova York, nos Estados Unidos, para um congresso científico quando foi chamado para cuidar de um funcionário do zoológico do Bronx que havia sido picado por uma cascavel e não havia melhorado com outros tratamentos. O médico brasileiro aplicou-lhe o soro que trazia consigo e o homem melhorou em poucas horas. Noticiado no *New York Times*, o episódio trouxe visibilidade internacional ao instituto que o médico mineiro dirigia havia 15 anos.

A origem do instituto é um pouco mais antiga. Durante o surto de peste bubônica em Santos em 1899, o médico paulista Emílio Ribas (1862-1925), diretor do Serviço Sanitário de São Paulo, percebeu que o surto poderia se alastrar – de fato, logo depois chegou à cidade do Rio de Janeiro (ver Pesquisa FAPESP nº 294). Portanto, seria necessário produzir soro antipestoso para não depender das escassas importações. O governo paulista aceitou sua argumentação, comprou a fazenda Butantan, na zona oeste da capital paulista, e instalou uma unidade de produção, inicialmente como um anexo do Instituto Bacteriológico, atual Instituto Adolfo Lutz. O laboratório ganhou autonomia em 1901, com o nome de Instituto Soroterápico e em 1928 mudou oficialmente para Butantan, como era chamado desde o início.

“O Butantan, como o Instituto Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro, nasceu sob a inspiração do Instituto Pasteur francês e integra o plano de vigilância epidemiológica no estado de São Paulo elaborado por Emílio Ribas, que inclui o Instituto Bacteriológico e o Vacinogênico, incorporado pelo Butantan em 1926”, conta o médico sanitarrista Nelson Ibañez, coordenador do Laboratório Especial de História da Ciência do instituto.

Formado em medicina no Rio de Janeiro, Vital Brazil Mineiro da Campanha participou do combate da peste bubônica como funcionário do Bacteriológico. Ao assumir o Butantan, em 1901, como seu primeiro diretor, ampliou a produção de soros. Com o apoio do médico e zoólogo carioca Adolfo Lutz (1855-1940), fez os primeiros experimentos com venenos de serpentes, que ele havia começado a estudar quatro anos antes, e produziu as primeiras ampolas de soro contra a peçonha de jararaca e cascavel. Por causa da derrubada de matas e da expansão da agricultura no interior paulista, no início do século XX cerca de 3 mil pessoas morriam por ano no estado de São Paulo picadas por serpente. Ele também criou uma escola de alfabetização de crianças e adultos, fez campanhas públicas para os moradores do campo se protegerem contra animais venenosos, que deveriam ser preservados para

evitar a propagação de roedores, e inventou uma caixa de madeira segura para os fazendeiros lhe mandarem serpentes por trem, recebendo soro em troca.

O pioneiro no tratamento contra picadas de serpentes foi o médico português Otto Wucherer (1820-1874), que vivia em Salvador, na Bahia, e escreveu um artigo sobre o assunto na *Gazeta Médica da Bahia* em 1867. Vital Brazil foi além e fez uma descoberta importante: em 1901, ele concluiu que cada soro neutralizava o veneno de apenas um gênero taxonômico de serpentes, diferentemente do que afirmavam os pesquisadores do Instituto Pasteur, da França, segundo os quais os soros poderiam agir contra qualquer veneno. Em 1911, ele publicou o livro *A defesa contra o ofidismo*, com descrições de serpentes brasileiras e formas de prevenir e tratar o envenenamento (ver Pesquisa FAPESP nº 180).

Sua primeira gestão à frente do instituto terminou em 1919, quando, descontente com a dificuldade em manter e contratar funcionários, por causa dos salários baixos, aceitou o convite do governo do Rio de Janeiro para criar, na capital fluminense, o Instituto de Higiene, Soroterapia e Veterinária, logo renomeado como Instituto Vital Brazil e, anos depois, transformado em instituição privada. O médico voltou a São Paulo em 1924 e, por mais três anos, dirigiu o Butantan.

Os diretores do instituto paulista não eram exclusivamente executivos e iam a campo. Antes de ocupar o cargo de Vital Brazil em 1919, o médico baiano Artur Neiva (1880-1943) havia participado de uma expedição de nove meses pelo interior dos estados da Bahia, de Pernambuco, de Goiás e do Piauí com pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz, para fazer levantamentos sobre a flora, a fauna, as doenças e as condições de vida das populações. O médico paraense Afrânio do Amaral (1894-1982), que sucedeu a Neiva, coordenou, em 1920, a primeira expedição à ilha da Queimada Grande, ocupada por duas espécies de serpentes, uma delas a jararaca-ilhoa (*Bothrops insularis*), exclusiva dali. Amaral descreveu essa espécie, desconhecida dos pesquisadores, estudou seu veneno e voltou à ilha sete vezes.

Em 1948, o então governador paulista, Adhemar de Barros (1947-1951), decidiu intervir no Instituto Butantan e reduzir a pesquisa sem ligação direta com a produção de soros antiofídicos. O diretor do instituto, Eduardo Vaz (1947-1951), demitiu pesquisadores das áreas de química e endocrinologia. As demissões mobilizaram outros cientistas de São Paulo e foram um dos motivos que levaram à criação da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência – SBPC (ver Pesquisa FAPESP nº 269).

Ao assumir a direção do instituto, em 1983, o biólogo francês Willy Beçak modernizou as redes elétrica e telefônica e as técnicas de pro-

# Marcos históricos



Pavilhão Lemos Monteiro, um dos prédios do instituto, em 1930 (ao lado), e Vital Brazil extraindo veneno de serpente com auxílio de técnico no início do século



## ▶ 1901

- Decreto estadual de 23 de fevereiro cria o Instituto Soroterápico, com sede na fazenda Butantan
- Começa a produção de vacina e soro contra peste bubônica e soro contra veneno de serpentes

## ▶ 1911

- Vital Brazil mostra que os soros deveriam ser específicos para cada espécie de serpente
- O primeiro lote de jararaca-ilhoa (*Bothrops insularis*) da ilha de Queimada Grande (SP), espécie até então desconhecida, chega ao Butantan

## ▶ 1922

- Produção de uma vacina experimental contra hanseníase

## ▶ 1925

- O Soroterápico é renomeado oficialmente Instituto Butantan, como já era chamado

## ▶ 1926

- Com a anexação do Instituto Vacinogênico, o Butantan começa a produzir vacina contra varíola
- Começa a produção da vacina BCG (bacilo de Calmette-Guérin) e dos soros contra tétano e picadas de aranhas

## ▶ 1934

- Recém-criada, a USP incorpora o Butantan como órgão complementar

## ▶ 1953

- Iniciada a fabricação da vacina contra febre amarela

## ▶ 1962

- O instituto começa a produzir a vacina contra poliomielite do tipo Sabin

## ▶ 1963

- Início da produção da vacina tríplice bacteriana (difteria, tétano e coqueluche)

## ▶ 1983

- Criação do Centro de Biotecnologia

## ▶ 1984

- Início da produção do soro antiaracnídico trivalente, contra picadas da aranha-marrom (*Loxosceles spp.*), armadeira (*Phoneutria spp.*) e escorpiões (*Tityus spp.*)

## ▶ 1989

- Criação da Fundação Butantan, inicialmente para apoiar a produção de soros e vacina e depois a pesquisa e o ensino

## ▶ 1997

- Butantan ingressa no Programa Genoma da FAPESP, participando dos projetos Xylella, Câncer e Schistosoma

## ▶ 1999

- Acordo com a Sanofi para transferência de tecnologia de produção de uma vacina contra influenza
- Início da produção de vacina contra hepatite B, com tecnologia própria

## ▶ 2005

- Acordo com Institutos Nacionais de Saúde (NIH), dos Estados Unidos, para desenvolver as vacinas contra rotavírus e dengue

## ▶ 2010

- Incêndio destrói 70 mil exemplares de serpentes e 450 mil de artrópodes, escorpiões e outros animais do prédio das coleções biológicas
- Criação do Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT) para promover a interação com empresas
- Início da produção da vacina contra influenza

## ▶ 2020

- Em junho, assinatura de acordo com a empresa farmacêutica chinesa Sinovac para testes e produção da vacina CoronaVac, contra Covid-19
- Em dezembro, começa o envase da CoronaVac



Placa do Hospital Vital Brazil, criado em 1945 no instituto, especializado no atendimento de vítimas de animais venenosos, e crianças de pré-escola em atividade lúdica sobre metamorfose no horto do instituto, em 2005



FOTOS 1, 3 E 6 ACERVO INSTITUTO BUTANTAN / CENTRO DE MEMÓRIA 2 CARLOS RODOLPHO FISHER / ACERVO CENTRO DE MEMÓRIA / INSTITUTO BUTANTAN 4 MIGUEL BOYAVAN 5 LEO RAMOS CHAVES

Métodos de produção de soros e vacinas que vigoraram até o início dos anos 1980, quando foram reformulados por Isaias Raw (acima) e sua equipe

dução de soros e vacinas. Contratado em 1971 como estagiário e depois como assistente de pesquisa, o biólogo Giuseppe Puerto, atual diretor do Centro de Desenvolvimento Cultural e do Museu Biológico, tinha por hábito espiar a sala de purificação de soros quando ia para seu laboratório de extração de venenos. “Os técnicos, sem luvas ou botas, deixavam as garrafas no chão, com um funil e um papel de filtro, e ali filtravam o soro”, observou. “Tive de tomar soro pela primeira vez em 1974, depois de um acidente no laboratório, e tive alergia severa, porque a pureza não era boa.”

**P**ara melhorar a produção de soros e vacinas, Beçak contratou no início dos anos 1980 o médico e bioquímico Isaias Raw, recém-chegado de uma temporada de 10 anos nos Estados Unidos (ver Pesquisa FAPESP nº 113). “Descobri que os soros não funcionavam”, contou Raw em depoimento para o livro *Ciência para o Brasil – 70 anos da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC)*, de 2019. “Imediatamente me deram uma autorização para contratar 24 pessoas para o laboratório. Eram recém-doutores que aprenderam a integrar a pesquisa à produção. Valorizei o pessoal da produção e formamos um grupo forte”, acrescentou, lamentando a desativação em 2010, para reformas, das linhas de produção de vacinas de pertussis, difteria e outras, que ele havia implantado. “Ficamos totalmente nas mãos das multinacionais.”

“A equipe do centro de biotecnologia, criado por Isaias Raw, fez a produção de soros e vacinas sair de processos artesanais para sistemas fechados, com controle de qualidade”, comenta a química Luciana Cerqueira Leite, que trabalhou com Raw durante 30 anos. “Ele também inves-

tigou novos adjuvantes, que reforçam a ação de vacinas, e estabeleceu a transferência de tecnologia para a produção das vacinas de influenza com a Sanofi e da dengue com o NIH [Institutos Nacionais de Saúde, dos Estados Unidos].” O médico e imunologista Jorge Kalil, diretor de 2011 a 2017, fez outra grande reforma nas linhas de produção e robusteceu as equipes de engenharia (ver Pesquisa FAPESP nº 240).

Puerto participou dessa modernização ao, primeiramente, aperfeiçoar a extração de venenos de serpentes. Ele criou uma caixa de madeira inclinada com um vidro frontal para evitar que o técnico aspirasse as partículas de veneno após a secagem – hoje esse trabalho é feito em capelas amplas e seguras. “Desenhei também uma mesa anatômica, em três lances, para o corpo da serpente, que assim deixaria de ser presa pelo braço”, conta. “Quando a equipe de marcenaria trouxe a mesa, cinco anos depois, nem lembrava mais. Hoje a mesa é de aço inox.”

Em 2005, logo após criar o Núcleo Educativo do Museu Biológico, Puerto atendeu o telefonema de uma professora que perguntou se o instituto teria alguma atividade sobre metamorfose de borboletas para crianças de pré-escola. “Não temos, mas vamos criar e a senhora poderá trazer seus alunos”, ele respondeu. Com sua equipe, planejou uma atividade para apresentar a metamorfose de maneira lúdica: as crianças entravam em um casulo com bambus e elas próprias se transformavam, ganhando asas de papelão. Essa é uma das atividades previstas no Parque de Ciências Butantan, um projeto a ser lançado assim que a pandemia amainar, com o propósito de integrar as atividades culturais do instituto. ■

Carlos Fioravanti

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