

A descoberta da insulina

Início da purificação e formulação farmacêutica do hormônio, há 100 anos, e a sua produção no Brasil, meio século atrás, permitiram o controle do diabetes

Carlos Fioravanti

Todos os dias, cerca de 7 milhões de brasileiros se aplicam insulina. O hormônio é necessário para controlar os níveis excessivos de açúcar no sangue, a chamada glicemia, porque o organismo de algumas pessoas não a produz em quantidade suficiente. Elas sabem que, desse modo, poderão evitar o avanço do diabetes, doença antes vista como fatal. A situação mudou com o início da preparação farmacêutica da insulina, há um século, e sua produção em escala industrial. No Brasil, o medicamento foi inicialmente importado e depois fabricado pela Biobrás Bioquímica do Brasil, empresa criada há 50 anos.

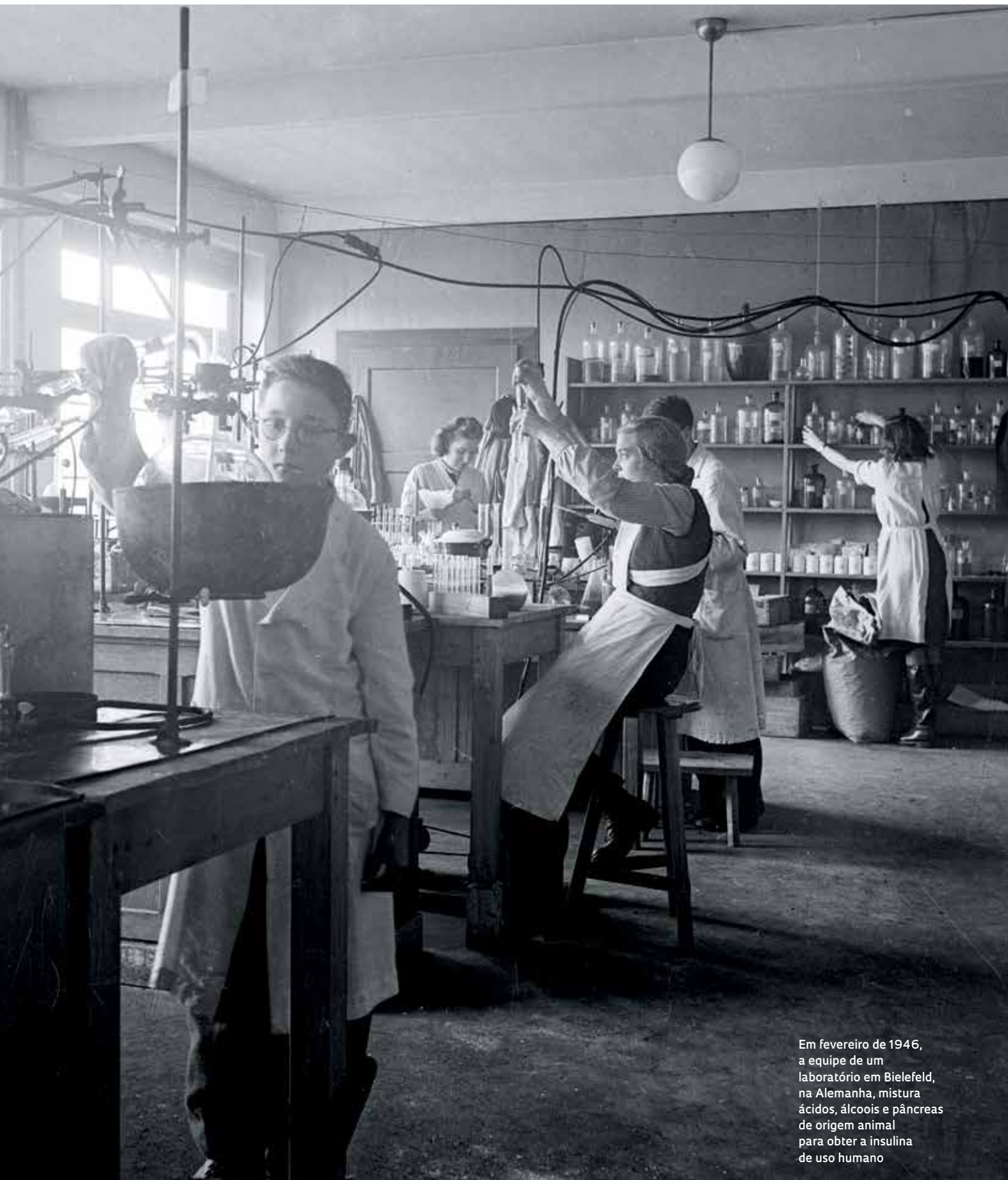
O diabetes é uma doença cujo registro mais antigo está em papíros no Egito, de 1552 a.C. A descoberta de como mantê-la sob controle, porém, é uma história com pouco mais de 100 anos. Nas duas últi-

mas décadas do século XIX, médicos e cientistas perceberam que a doença não decorria de problemas nos rins, como se pensava. No mesmo período, postulou-se que alterações no pâncreas poderiam levar ao diabetes.

Em 1921, o cirurgião canadense Frederick Banting (1891-1941) começou uma série de experiências, auxiliado pelo então estudante de medicina Charles Best (1899-1978). Eles aplicaram extrato pancreático em cães tornados diabéticos e viram uma redução na glicemia. O trabalho foi feito no laboratório do médico escocês John Macleod (1876-1935) e supervisionado por ele, na Universidade de Toronto, no Canadá. A nova substância ganhou esse nome em referência às células do pâncreas que a produziam, as ilhotas de Langerhans, identificadas anos antes.

Em 1922, os pesquisadores aplicaram o extrato pancreático em um rapaz de 14 anos com diabetes que se tratava no Hospital Geral de Toronto, mas as reações colaterais foram intensas e o experimento foi interrompido. O bioquímico canadense James Collip (1892-1965) purificou a insulina, o teste foi retomado e as injeções seguintes, no mesmo paciente, fizeram a glicemia cair de 520 microgramas por decilitro (mg/dl) de sangue para 120 mg/dl.

As descobertas renderam prêmios Nobel. Em 1923, Banting e Macleod ganharam o de Fisiologia e Medicina. Ambos dividiram os méritos e valor do prêmio informalmente com Best e Collip. Com a identificação da sequência de aminoácidos da molécula de insulina, o biólogo britânico Frederick Sanger (1918-2013) ganhou o Nobel de Química em 1958.



Em fevereiro de 1946, a equipe de um laboratório em Bielefeld, na Alemanha, mistura ácidos, álcoois e pâncreas de origem animal para obter a insulina de uso humano

Em 1969, a bioquímica britânica Dorothy Hodgkin, que havia recebido o Nobel de Química em 1964 por causa de seus estudos em cristalografia por raios X, usou sua técnica para definir a estrutura espacial do hormônio.

Até o início do século XX, as pessoas com diabetes eram tratadas com uma dieta rigorosa, com um consumo extremamente baixo de calorias, que poderia ser tão fatal quanto a própria doença. “A insulina é marco na história da medicina, porque as pessoas com diabetes tipo 1, cujo organismo não produz esse hormônio, estavam condenadas a morrer em algumas semanas após a doença se manifestar”, diz o endocrinologista Domingos Malerbi, presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e presidente do Departamento de Diabetes da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Segundo ele, para quem tem diabetes tipo 2, cujo organismo produz insulina, mas em quantidade insuficiente, o novo tratamento poderia adiar complicações da doença, como cegueira ou infarto.

No final de 1923, empresas farmacêuticas começaram a produzir insulina nos Estados Unidos e na Europa. No Brasil, a produção começou em 1978 e prosseguiu até 2001 na Biobrás, criada em 1971 pelo médico Marcos Luís dos Mares Guia (1935-2002), professor de bioquímica da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Depois, de 1991 a 1993, ele foi presidente do Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Com financiamento inicial da Superintendência de Desenvolvimento do Nordeste (Sudene), a Biobrás começou a funcionar em 1974 em Montes Claros, norte de Minas Gerais, incorporando sete alunos do mestrado em bioquímica da UFMG, além dos três sócios.

“Marcos tinha visão de engenharia bioquímica, mesmo sendo médico”, comentou o engenheiro Guilherme Caldas Emrich, a quem o pesquisador da UFMG convidou para ser sócio da empresa. O terceiro sócio era o também engenheiro Walfrido dos Mares Guia, seu irmão, então professor do curso pré-vestibular Pitágoras, que os dois haviam criado. Walfrido foi vice-governador de Minas de 1994 a 1999 e ministro do Turismo de 2003 a 2007.

A Biobrás se beneficiou de um contexto político e econômico favorável. Os anos 1970 foram uma época de crescimento econômico intenso, conhecido como milagre econômico. Os governos militares instituíram uma “política de substituição de importações e proteção à indústria nacional”, observou o economista Frederico Turolla, da Escola Superior de Propaganda e Marketing, em um estudo sobre empresas nascidas de universidades elaborado em 2001 para a Fundação do Desenvolvimento Administrativo (Fundap), órgão estadual paulista extinto em 2015.

Inicialmente, 80 quilogramas de pâncreas suínos, fornecidos por frigoríficos, rendiam 1 miligrama de insulina. Em 1981, o laboratório farmacêutico norte-americano Eli Lilly, o primeiro a produzir o medicamento em escala industrial, propôs um acordo de cooperação com a Biobrás e, como resultado, formou-se a Biofar,

com 55% de participação da empresa mineira e 45% da filial brasileira da multinacional. Segundo Emrich, toda a produção era entregue para a Eli Lilly, que a distribuía no Brasil e a exportava. Em 1988, desfeita a parceria, a Biobrás começou sua própria distribuição, principalmente para o Ministério da Saúde (MS).

Naquele mesmo ano, a Biobrás fez um acordo de cooperação científica com a equipe do biólogo molecular Spartaco Astolfi Filho, da Universidade de Brasília (UnB), para produzir insulina por meio de engenharia genética e evitar a dependência da matéria-prima suína – a primeira insulina humana recombinante havia sido aprovada em 1982 nos Estados Unidos. Para acelerar o trabalho, o microbiologista Josef Ernest Thiemann (1931-2016), funcionário da empresa, foi trabalhar com Astolfi na UnB.

Depois de obterem o gene que induziria a produção de insulina em bactérias,

Insulina purificada em uma ampola de 1925 de Melbourne, na Austrália, e em frascos de um lote produzido em 1924 em Toronto, no Canadá



O cirurgião Frederick Banting (ao lado) e seu assistente Charles Best (acima) descobriram a insulina em 1921



Thiemann (*abaixo*) ampliou a escala da produção da insulina recombinante na fábrica da Biobrás (*ao lado*)



Thiemann cuidou da ampliação da escala de produção, até chegar a fermentadores de 2 mil litros. A patente do medicamento transgênico da Biobrás, solicitada em 1998, foi aprovada nos Estados Unidos em 2000 – um ano depois do início da produção em escala comercial – e em 2010 no Brasil. Em 2001, a Novo Nordisk, uma das fabricantes que vendiam insulina no Brasil a preços abaixo dos do mercado internacional, comprou a Biobrás por U\$ 75 milhões (valores da época). “Foi uma oferta irrecusável”, comenta Emrich. Segundo ele, a Novo queria o acesso ao mercado da Biobrás.

“A fábrica continuou funcionando e nenhum dos 380 funcionários foi demitido”, afirma o farmacêutico industrial Reinaldo Costa, vice-presidente da unidade de Montes Claros da Novo Nordisk. Mas houve mudanças. A unidade de produção de insulina recombinante foi desativada e adaptada para fabricar uma enzima usada na produção dos cristais de insulina. Desde 2007, a fábrica de Montes Claros importa a matéria-prima – os cristais – da Dinamarca, completa sua formulação, envasa e distribui o produto final.

“A venda da Biobrás gerou um grande desânimo na comunidade científica, por representar um desestímulo à inovação saída da universidade e à criação de empresas. Mas não paramos”, diz Astolfi, atualmente na Universidade Federal do Amazonas (Ufam). Em 2005, ele e Thiemann desenvolveram para a empresa farmacêutica Cristália uma versão biossimilar do hormônio de crescimento humano produzido por engenharia genética e fermentação bacteriana, aprovado pela

Biommm e Farmanguinhos anunciaram planos de retomada de produção nacional de insulina

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2019.

Após a venda da Biobrás, Emrich e Walfrido – Marcos dos Mares Guia havia morrido – criaram um fundo de investimento em empresas de biotecnologia e se associaram à Biommm, empresa que importa insulina, embora tenha anunciado a intenção de produzi-la no Brasil. “Estamos em processo de validação da fábrica em Nova Lima [MG] para produzir insulina recombinante, com tecnologia própria, a partir de *E. coli*”, diz o farmacêutico-bioquímico Ciro Massari, diretor comercial da empresa.

Há outra possibilidade de retomada de produção nacional do hormônio que regula a glicemia. Em 2006, o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), anunciou a intenção de produzir insulina humana recombinante,

por meio de um acordo de transferência de tecnologia com o fabricante ucraniano Indar, que previa a importação de 18 milhões de frascos do medicamento. Mas uma equipe da Anvisa visitou a fábrica em Kiev, na Ucrânia, inicialmente desaprovou as práticas de produção e cancelou a importação.

Em 2017, o MS transferiu a responsabilidade de produzir insulina no Brasil com tecnologia ucraniana para a Fundação Baiana de Pesquisa Científica e Desenvolvimento Tecnológico, Fornecimento e Distribuição de Medicamentos (Bahiafarma), do governo estadual. Em 2018, o Indar obteve o certificado de boas práticas de fabricação emitido pela Anvisa e a empresa baiana entregou o primeiro lote de insulina ucraniana ao MS.

“Farmanguinhos colabora no aprendizado tecnológico da equipe técnica do laboratório baiano”, informou por meio de nota a *Pesquisa FAPESP*. “A transferência de tecnologia está em andamento e Farmanguinhos já reproduziu o processo em escala laboratorial até a etapa final de purificação de cristais (princípio ativo).” O plano do instituto é contribuir para abastecer o sistema público de saúde e regular os preços desse medicamento em um patamar baixo. O preço de cada dose importada dos fabricantes internacionais varia em média hoje de R\$ 10 a R\$ 15, dependendo do tipo de insulina (de ação rápida ou lenta).

Atualmente, o mercado continua muito disputado e, como antes da criação da Biobrás, toda insulina consumida no Brasil é importada. ■