



Fundação Butantan

Instituto Butantan



PRIMEIRO EDIFÍCIO DO INSTITUTO (1914)

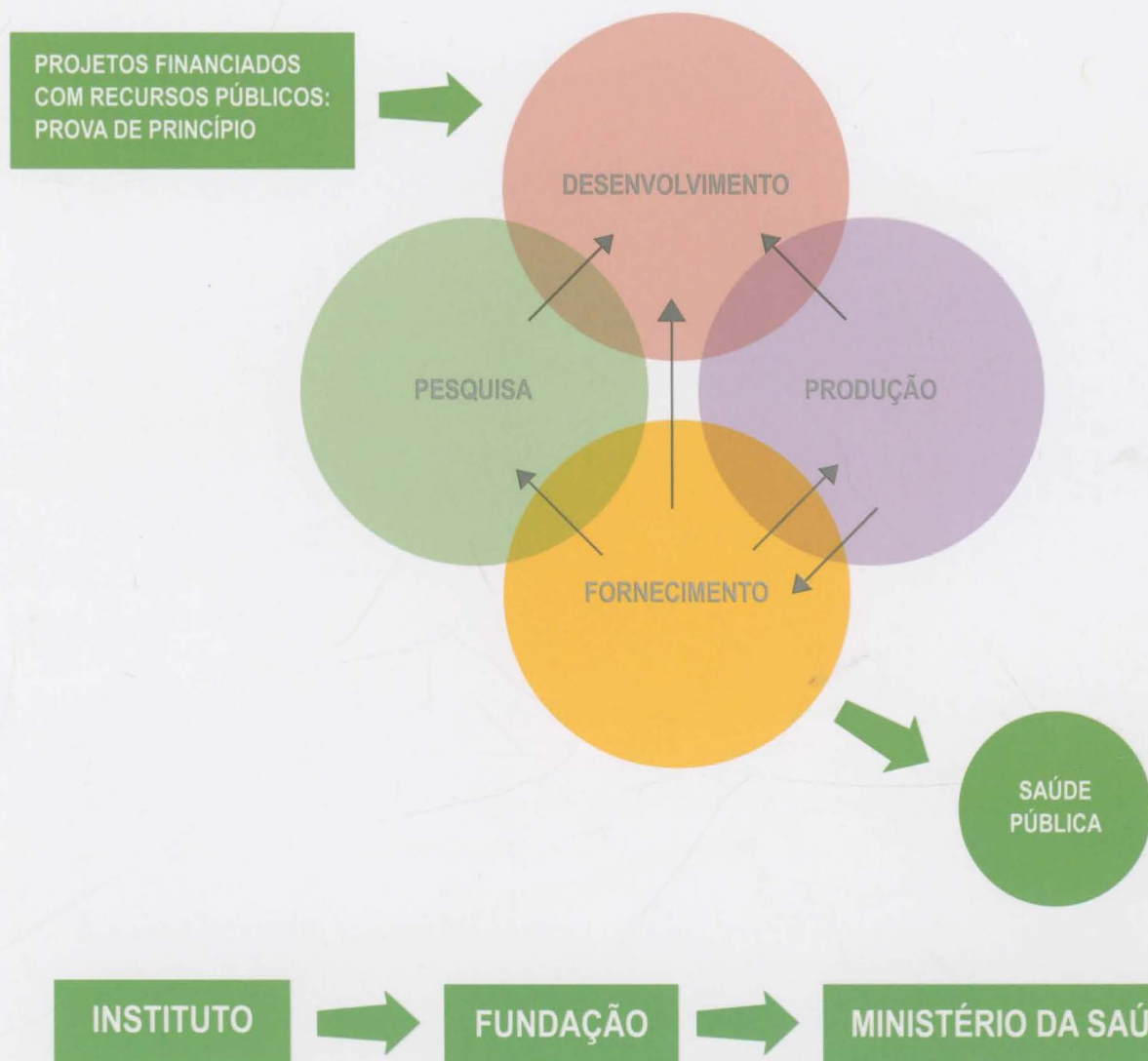
No Butantan, pesquisadores inovam e desenvolvem tecnologias de produção, com a colaboração de 600 técnicos que operam dezenas de bioreatores de até 1.500 litros, onde cultivam bactérias patogênicas e recombinantes, células animais que produzem vírus e proteínas, ligadas a equipamentos de centrifugação e ultracentrifugação de grande porte, sistemas de filtração tangencial, e grande colunas de cromatografia, purificando proteínas e vírus para produzir vacinas, que como imunoglobulinas de cavalo protegem a população brasileira e começam a ser exportadas.

**BUTANTAN**  
**INSTITUTO DE PESQUISAS DO ESTADO DE SÃO PAULO**  
**A SERVIÇO DA SAÚDE PÚBLICA NACIONAL**

A missão do Instituto Butantan (IB), criado em 1901 para combater a peste bubônica, é contribuir para a saúde pública. Para enfrentar esta responsabilidade, o IB desenvolve pesquisa fundamental, faz desenvolvimento tecnológico e produz vacinas, soros e biofármacos.

A Fundação Butantan (FB), entidade de apoio às atividades do IB, viabiliza o desenvolvimento tecnológico e permite a fabricação, distribuição e comercialização de produtos essenciais para a saúde pública.

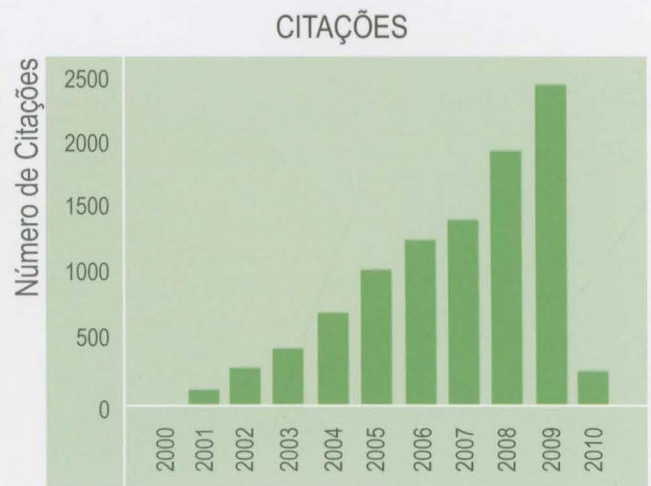
Para oferecer estes produtos à população brasileira, o IB/FB tornaram-se importantes parceiros do Ministério da Saúde, que oferece imunobiológicos gratuitamente para toda a população através de Estados e Municípios.



## SEM PESQUISA BÁSICA NÃO EXISTE DESENVOLVIMENTO

O IB e a FB constituem um conjunto único onde pesquisa básica, desenvolvimento tecnológico e produção permitem que o Brasil possa fornecer imunobiológicos na fronteira do conhecimento e no estado da arte dos produtos. Manter este nível de excelência requer inserção na literatura científica internacional e simultânea inovação na produção, acompanhando as tendências globais. É importante notar que em todos os temas diretamente relacionados com produtos produzidos pelo Instituto/Fundação podem ser encontrados em publicações científicas relacionadas.

Um quadro de 140 Pesquisadores/Doutores em tempo integral do quadro funcional do IB orienta pesquisas e teses, forma doutores, divulgando suas descobertas em revistas internacionais especializadas, base para novas pesquisas abertas a toda a comunidade científica internacional. Majoritariamente, estas pesquisas são financiadas por Agências Nacionais (FAPESP, FINEP, CNPq) e Internacionais (OMS) de Apoio à Pesquisa, que vêm crescentemente aprovando os projetos dos pesquisadores do IB.



Estas atividades simultâneas (pesquisa/desenvolvimento/produção) podem, também, ser caracterizadas apresentando a evolução das publicações científicas e a sua visibilidade, usando como critério o número de vezes em que elas (as publicações) são citadas na literatura internacional. Os quadros acima, obtidos por consulta à “Web of Science”, mostram a evolução da contribuição científica dos pesquisadores do IB e da FB. A produtividade, bem como a visibilidade das publicações são comparáveis às da Universidade de São Paulo, a mais destacada Universidade Pública brasileira e uma das duzentas universidades de maior relevância no mundo em pesquisa.

## IB O MAIOR PRODUTOR DE VACINAS DA AMÉRICA LATINA

A medida da capacidade de inovação e desenvolvimento pode ser objetivamente avaliada pela produção para o Ministério da Saúde. O IB atingiu produção anual de mais de 100 milhões de doses de vacinas, cerca de 90% *integralmente* fabricadas no Brasil.

### Milhões de doses de vacinas entregues ao Ministério da Saúde

Vacinas	Produzidas e Formuladas			Vacinas	Formuladas		
	2007	2008	2009		2007	2008	2009
DTP	25	32,4	32,4	Raiva	2	0,9	1,2
dT	18,4	33,6	33,6	Influenza	22,8	23,3	22,1
DT	9,4	7,5	2				
HEP B	13,3	12,4	43				
Total	66,1	85,9	78,6		24,8	24,2	23,3
Em Antígenos*	190	189	204		70,4	70,8	67,5

\*Algumas das vacinas contém mais de um componente (antígeno), preparado separadamente antes da formulação do produto final. A demanda anual é definida pelo Ministério da Saúde.

A capacidade de envase do Butantan é de cerca de 500 milhões de frascos, que podem conter dez doses de vacinas. Cada frasco é examinado manual ou eletronicamente antes de ser rotulado.



## VACINAÇÃO DE MAIORES DE 60 ANOS: INFLUENZA-DIFTERIA-TÉTANO

Em 2010 foi completada a única fábrica de vacina de influenza da América Latina, com um investimento de R\$ 80 milhões da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo e R\$ 40 milhões do Ministério da Saúde. A fábrica inicia a produção de vacinas em agosto de 2010, preparando o fornecimento da vacina da gripe suína (H1N1) e da vacina sazonal para os idosos, para 2011.

A vacina contra difteria-tétano, dada na infância, não protege os mais idosos e é causa de morte em alguns países. Em 2003, o Butantan elevou a produção da vacina para 30 milhões de doses, o que permitiu a vacinação de toda população acima de 60 anos, e, a partir deste ano, permitirá a vacinação de todos os que se aproximam dos 60 anos.

### Vista parcial da planta de produção de influenza



## INFLUENZA NAS CRIANÇAS E JOVENS

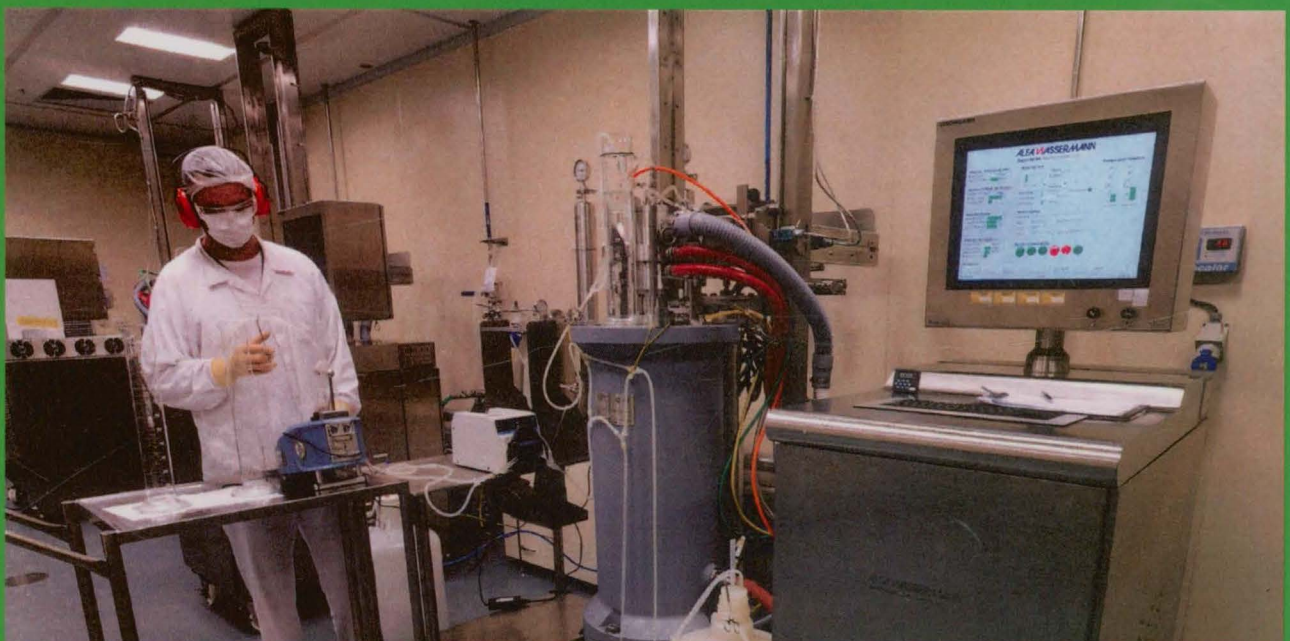
Com o patrocínio da Secretaria da Saúde e de Educação do Estado de São Paulo, está sendo conduzido um ensaio de vacinação contra a influenza sazonal em escolares. A vacinação na escola primária evita que o vírus seja transmitido às famílias (adultos e crianças pré-escolares). Esta nova política, usada no Japão há duas décadas, poderá ser incorporada pelo Ministério da Saúde a partir de 2011.

A influenza suína ataca principalmente jovens, e a produção desta vacina deve agora estar disponível para cerca de 80 milhões de jovens, crianças, mulheres grávidas e profissionais de saúde. Com auxílio da OPAS, FINEP e FAPESP, o Butantan desenvolveu os primeiros lotes da vacina da influenza aviária (H5N1) e da vacina porcina (H1N1), menos grave, altamente contagiosa e causa da atual pandemia.

O Butantan desenvolveu, a partir de bactérias da coqueluche, um novo adjuvante, que, em animais de laboratório, permite reduzir a dose de vacina de 2 a 4 vezes. Ensaio clínico em andamento em humanos poderá permitir diminuir a quantidade de antígeno necessário para imunizar. Assim, os custos da vacina devem se reduzir. Como não havia possibilidade de atender esta enorme demanda do Ministério da Saúde da vacina pandêmica somada a vacina sazonal do idoso, fomos obrigados mais um ano a adquirir os antígenos a granel. O ensaio da vacina pandêmica com adjuvantes do Butantan termina em meados de março, a tempo de produzir parte da vacina pandêmica.

Desenvolvimento tecnológico recentemente completado no IB poderá permitir a incorporação do vírus inteiro e inativado, com proteínas que, mais conservadas, protegem melhor e aumentam o rendimento.

**Ultracentrífugas para purificação de vírus. O Butantan já tem 9 centrífugas e cada centrífuga representa um investimento de cerca de meio milhão de dólares.**



## VACINAS DA INFÂNCIA

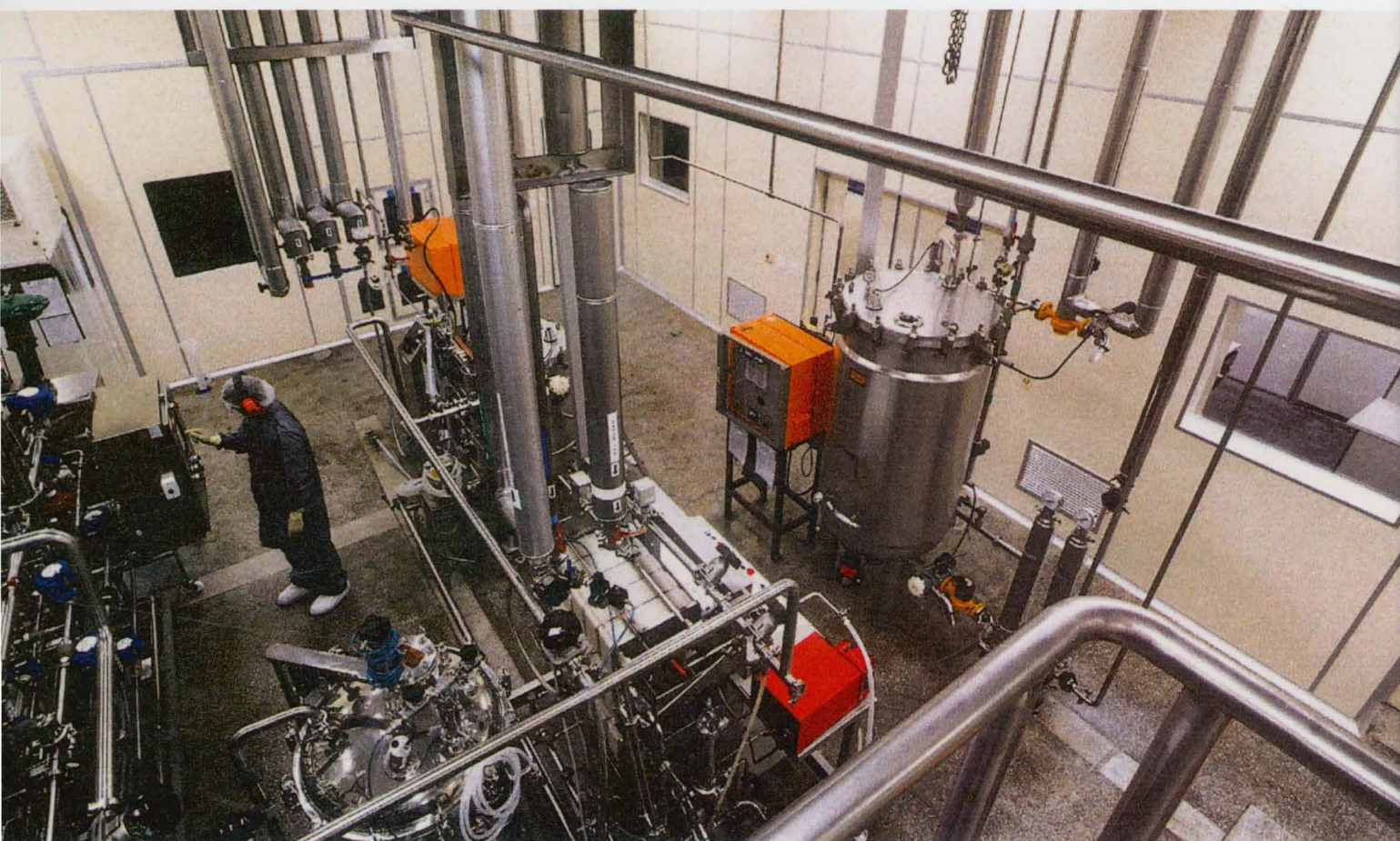
Entre 1991 e 2009, foram produzidas, para o Ministério da Saúde, 327 milhões de doses de DTP (difteria-tétano-pertussis) baixando a incidência destas doenças de 15/100.000 crianças para menos de 1/100.000. Entre 1998 e 2009, mais 120 milhões de doses foram fornecidas ao Ministério da Saúde. Outras 120 milhões de doses foram disponibilizadas para a Fiocruz que, combinando a DTP com a vacina contra *Hemophilus B*, constitui a vacina quadrupla.

Uma importante inovação foi a produção da vacina pertussis baixa, que remove da vacina DTP frações tóxicas, tornando a vacina mais segura, sem aumentar o custo.

Com capacidade instalada de cerca de 250 milhões de doses por ano, o Butantan tem condições de produzir 30 quilos do adjuvante, suficiente para aumentar a atividade 150 a 600 milhões de doses de vacinas. Este adjuvante (MPLA) está sendo testado para vacinas de influenza, hepatite B e câncer de ovário.

**Vista parcial da planta de coqueluche.**

**A produção automatizada não exige que os técnicos manipulem a vacina.**

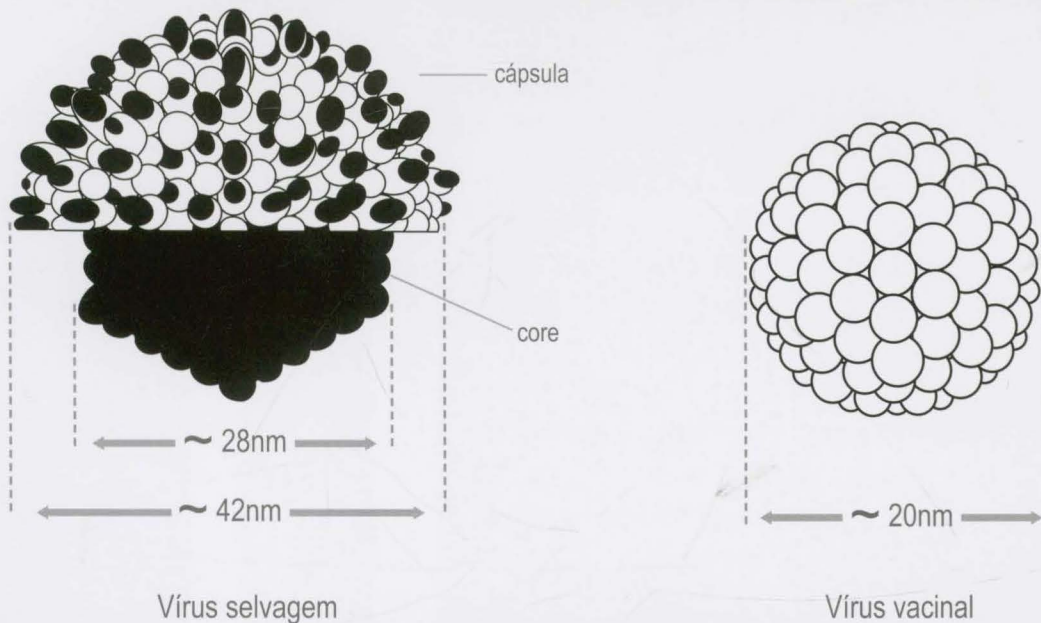


## VACINA RECOMBINANTE DE HEPATITE B

O Butantan desenvolveu a vacina recombinante para hepatite B, a primeira vacina recombinante produzida em escala industrial no Brasil. Desde 1998 entregou 230 milhões de doses desta vacina, ao custo da ordem de R\$ 1,00 por dose.

Um nova vacina em desenvolvimento, com apoio da FAPESP em parceria com o Hospital Albert Einstein, é destinada a pessoas acima de 50 anos, nunca antes vacinadas, profissionais de saúde e outros expostos a sangue, imunodeprimidos e pacientes em hemodiálise ou à espera de transplante de fígado.

Para evitar a transmissão de hepatite B da mãe para o bebê, o que ocorre durante o parto, os bebês precisam ser vacinados nas primeiras duas semanas de vida. Estes bebês já recebem a vacina BCG e uma vacina dupla, BCG-hepatite B, já testada pela UNICAMP com bons resultados.



A vacina contra hepatite B contém da cápsula do vírus apenas a proteína S e exclui o DNA. Não se reproduz, mas induz anticorpos que protegem o vacinado por dezenas de anos.

## VACINAS PENTA E HEPTAVALENTES

Com apoio do BNDES, o Butantan inicia o desenvolvimento da vacina pentavalente difteria-tétano-coqueluche-hepatite B-hemophilus. A conjugação do hemophilus B com anatoxina tetânica, com tecnologia desenvolvida no Butantan, tem rendimento muito maior e deve diminuir o custo de produção.

O Butantan poderá iniciar este ano o desenvolvimento da vacina hexavalente, adicionando à vacina pentavalente a vacina contra poliomielite (Salk) que, sendo morta, não se recombina, recreando um vírus vivo que causa a doença.

As vacinas contra pneumonia conjugam o polissacarídeo (açúcar que recobre a bactéria) com a toxina tetânica. Como existe uma centena de bactérias da pneumonia que diferem nos polissacarídeos, as vacinas têm 7 a 23 vacinas misturadas. O custo é altíssimo, e cada vez que a vacina elimina um tipo de pneumococo, outro ocupa seu lugar. Pesquisas estão avançadas para desenvolver duas vacinas contra pneumonia. Uma, que está sendo desenvolvida com o Children's Hospital da Universidade de Harvard, é uma vacina que contém a bactéria sem polissacarídeo. O Butantan produziu uma proteína recombinante, pSpA, que, adicionada ao DTPIow, protege camundongos da bactéria da pneumonia. Adicionada à vacina hexavalente, teremos uma vacina heptavalente, que será testada em 2011.

O novo BCG do Butantan tem inserido no seu DNA um fragmento da toxina pertussis (coqueluche) que, associado à hepatite e à vacina Salk, o transforma na vacina tetravalente do recém-nascido.

**Vacinas bi, tri, tetra, penta e hexavalentes:  
menos picadas, mais vacina!**



## RAIVA, ROTAVÍRUS E DENGUE

A antiga vacina de raiva, produzida em cérebros de camundongos de um dia, exigia dez doses de vacina e podia provocar reações sérias e lesões cerebrais graves. O Butantan substituiu esta vacina por uma produzida em células VERO, que protege com apenas três doses. O processo desenvolvido pelo Butantan, construindo uma nova planta, que começa a operar em setembro de 2010 e poderá atender toda a demanda brasileira e a pedidos de vários países da África e Ásia.

O rotavírus causa diarreia, afeta 135 milhões de pessoas e causa 600 mil mortes por ano. Desde 2005, o Butantan iniciou o desenvolvimento da vacina, que foi concebida no Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos. O projeto é financiado pelo BNDES e outras fundações e conta com apoio da Fundação PATH. Outros quatro laboratórios na Índia e China embarcaram no, mesmo projeto, mas foi o Butantan que logrou produzir antes a vacina pentavalente que cobre todos os vírus presentes no Brasil, que eram parcialmente cobertos por uma vacina monovalente. Montado um laboratório piloto, em 2009, foram produzidos os primeiros lotes experimentais e a vacina testada clinicamente.



A dengue tem quatro sorotipos diferentes e a vacina para um sorotipo não protege para outro. Infecções com dois ou mais sorotipos induzem o dengue hemorrágico. A dengue é responsável por cerca de 100.000 mortes por ano. Em janeiro de 2009 foram notificados 1.383 casos de dengue no Estado de São Paulo. O Butantan tem uma parceria com o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos e apoio do Pediatric Dengue Vaccine Initiative, para produzir uma vacina tetravalente de dengue, que teve que ser alterada para vacinar os quatro sorotipos. Em 2010 o Butantan inicia os ensaios clínicos.

As três vacinas são produzidas pela cultura dos vírus em células VERO. As plantas para produção da vacina de rotavírus e de dengue já foram projetadas e a Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo deve construir e equipar estas instalações em 2010.

**Primeiro lote da vacina pentavalente contra rotavírus produzida no Butantan.**

O Butantan inova, desenvolve tecnologia e atende à uma variedade cada vez maior de vacinas e imunobiológicos. Novas construções, que atendem às exigências da tecnologia de produção e das exigências de Boas Práticas de Manufatura, estão em construção contínua.

**Nova planta de produção da vacina para raiva humana em células Vero, construída pela Fundação Butantan, permitirá atender à demanda nacional e solicitação de alguns países no Sudoeste da Ásia e Norte da África.**



## SOROS CONTRA VENENOS E TOXINAS

O Butantan iniciou em 1901 a produção de soros, imunizando cavalos com venenos e toxinas, e isolando do plasma (fração líquida do sangue) os anticorpos específicos que protegem pessoas intoxicadas. Só em 1985, o Butantan redese desenvolveu o processo de produção de soros, garantindo produtos eficazes e inócuos. Para isto uma nova tecnologia foi implantada, que inclui a purificação por cromatografia, que garante que o soro seja estéril, eliminando vírus e bactérias que infectam cavalos e inócuo pela remoção de uma parte da molécula dos anticorpos que desencadeia uma reação imunológica.

Um aumento da produção foi logrado, acertando os métodos de imunização, colhendo o plasma e devolvendo as células do sangue, o que permite um maior número de sangrias por ano. Os venenos de cobras, escorpiões, aranhas e lagartas frequentemente contém mais de uma toxina, e o veneno destes animais é administrado para produzir o soro. Em alguns casos basta o veneno de algumas espécies para proteção contra o veneno de outras. A complexa operação de colher veneno de aranhas e mesmo de cobras pouco comuns está sendo resolvida pela produção de toxinas recombinantes. As bactérias em geral produzem uma única toxina, que na forma inativada, as anatoxinas, é produzida em larga escala para vacinas como difteria e tétano. O Butantan produz 13 soros diferentes e entre 2007 e 2009 produziu cerca de 2.000 ampolas, que o Ministério da Saúde distribuiu em todo o país.

Com a desistência dos produtores internacionais, o Butantan atende hoje cerca de 25 países, fornecendo anti-toxinas, como a botulínica e soro anti-rábico. A anti-toxina diftérica é usada nos Estados Unidos, Canadá e Reino Unido. Já os venenos são diferentes para cada região e o Butantan está desenvolvendo anti-venenos com o Marrocos e Moçambique.



## SURFACTANTE PULMONAR

Cada ano, cerca de 150.000 crianças morrem minutos depois de nascer. Na maioria dos casos, são bebês que nascem com peso abaixo do normal (prematurados) e ao nascerem os alvéolos pulmonares não se abrem e os bebês morrem sufocados. Estes bebês podem ser salvos se receberem o surfactante que os seus pulmões não produziram. O Butantan desenvolveu uma tecnologia muito eficaz, que remove surfactante de pulmões de porco, que a Sadia oferece ao Butantan. O custo deste surfactante é três vezes menor do que o produto importado. O surfactante foi testado em centenas de bebês com resultados similares ao do produto importado e foi registrado pela ANVISA.

**Vista parcial da planta de surfactante pulmonar.**

**Velhos edifícios tombados são recuperados e escondem laboratórios modernos.**



A fábrica do surfactante está sendo reformada para atender às exigências de Boas Práticas de Manufatura, e a partir de agosto deve produzir mais de 10.000 doses por mês, a ser distribuídas pelo Ministério da Saúde a todas as maternidades que atendem pelo SUS, portanto presentes na sala de parto, para uso imediato, evitando a morte pré-natal.

Um novo surfactante está em desenvolvimento, para uso em pacientes com pneumonia, pela adição de mais uma proteína pulmonar – que evita reações imunológicas –, um inibidor da elastase – enzima que durante a pneumonia destrói o pulmão – e um antibiótico. Este novo surfactante será importante para o controle de infecções hospitalares que ocorrem na enfermaria de prematuros, e pneumonias após influenza, que foi a grande causa de morte de 50 milhões de pessoas durante a “gripe espanhola”.



## HEMODERIVADOS

A venda de sangue colhido em países pobres levou a Constituição Brasileira a proibir a compra de sangue e a venda de seus produtos. O uso de uma tecnologia desenvolvida nos anos 1940, para produzir albumina, tratando soldados em choque, utiliza uma técnica de precipitação com álcool que impede o isolamento de muitas outras proteínas de interesse médico. Desde 1985 o Butantan vinha tentando desenvolver uma tecnologia nova, usando apenas cromatografia.

O Governo Federal implantou a Hemobras, que esperava transportar todo o plasma colhido, para processamento basicamente no Centro-Sul, para Pernambuco, e no ínterim mandar este plasma para processamento numa empresa européia. O Butantan fez um acordo com a Hemobras para construir uma planta que processará 150.000 litros/ano, o volume colhido em São Paulo, isolando principalmente imunoglobulinas e atuará como centro de pesquisa para novas tecnologias.

O Governo do Estado de São Paulo e a Fundação Butantan investiram cerca de 200 milhões de reais, construindo a primeira planta no mundo que, a partir de 2012, isolará as proteínas do plasma totalmente por processo cromatográfico e que permitirá no futuro produzir parte dos fatores anti-hemofílicos e outras proteínas para uso médico. As imunoglobulinas de plasma colhido de doadores vacinados permitirão substituir com mais segurança os soros anti-tetânico, diftérico, hepatite B hoje produzidos em cavalos. Um laboratório piloto de desenvolvimento começará a produzir imunoglobulinas em 2010 e a pesquisar outras proteínas de interesse médico.

**Obra concluída, à espera da montagem da mais moderna planta de hemoderivados.**



## ANTICORPOS MONOCLONAIS E RECOMBINANTES

O Butantan foi um dos pioneiros em montar um laboratório piloto para dominar a tecnologia de produção de anticorpos monoclonais e proteínas recombinantes usando células animais, para uso terapêutico. O projeto progrediu, mas não logrou uma produção que atendesse a demanda nacional. Hoje está recebendo novos investimentos (FAPESP, RECEPTA) e pretende em 2011, após ensaios clínicos, iniciar a produção.



Anti CD-3 foi produzido continuamente, por mais de oito meses, em um bioreator.

## O BUTANTAN CRESCE!

O Governo do Estado de São Paulo restituiu para o Butantan o Paço das Artes, construído em um terreno cedido pelo Instituto. A construção abandonada, com cerca de 12.000 m<sup>2</sup>, será utilizada para expansão do Centro de Biotecnologia do Instituto, com novos laboratórios e plantas piloto, permitindo, já em 2011, a instalação de um laboratório para o desenvolvimento da vacina contra malária causada pelo *Plasmodium vivax*, frequente na América do Sul. Os 20.000 m<sup>2</sup> de terreno permitirão a construção de novas plantas de produção e um biotério essencial para o país.

O acordo feito com a Universidade George Washington e o Instituto Sabin tem como prioridade doenças negligenciadas pelo desenvolvimento de vacinas contra esquistosomose e verminose causada pelo *Necator americano*, que causa profunda anemia, impedindo adultos de trabalhar e crianças de aprender nas escolas primárias.

Em parceria com o Infectious Disease Research Institute da Universidade de Washington e com a colaboração das Universidades Federais de Minas Gerais, Maranhão, Piauí e Ceará, estamos tentando uma nova vacina contra leishmaniose canina, que será associada à vacina anti-rábica que o Ministério da Saúde fornece para vacinação gratuita de 34 milhões de cães e gatos, evitando a transmissão destas terríveis doenças para crianças e adultos.

**Vista parcial da obra no Paço das Artes. A Secretaria da Cultura ocupa a parte da obra terminada, enquanto aguarda outra localização.**



## EDIFÍCIOS ANTIGOS SÃO REAPROVEITADOS

No velho edifício tombado, eram mantidos os cavalos. Hoje abriga o Centro de Biotecnologia, onde novos produtos são desenvolvidos.

**Planta piloto para produção da vacina da gripe aviária, emergencialmente adaptada, para atender à população da pandemia quando surgiu.**



## OS MUSEUS

O Butantan atrai, a cada ano, cerca de 500.000 estudantes, famílias e turistas que visitam o seu Museu Biológico. Em 2000, a Fundação Butantan, com apoio da Vitae e da Sanofi, construiu um museu de soros e vacinas, que oferece aos visitantes uma visão da produção e sua contribuição para eliminar doenças infecciosas. Um laboratório bem equipado está disponível para estudantes escolhidos por seus professores para realizarem experimentos científicos. Podem também adquirir kits para realizar experiências em casa ou na escola. A partir de 2009, exposições temporárias estão sendo organizadas, com apoio da FAPESP, no novo espaço cultural, reformando uma área tombada com auxílio do BNDES e da FB. A primeira, sobre epidemias, já é um sucesso inédito.

### Museu de soros e vacinas



## BUTANTAN VAI À AMAZÔNIA

Com apoio da FAPESP, Ministério da Ciência e Tecnologia, Universidades e da Fundação Butantan, a Divisão Científica do Instituto Butantan implantou um campus avançado em Santarém, Pará, levando pesquisadores, estudantes e profissionais de saúde para a região do Rio Tocantins, dando cursos, colhendo espécimes, estimulando pesquisas e melhor atendimento a acidentes com animais peçonhentos.

### Espécies da região amazônica:

escorpião preto (*Titius paraensis*), cascavel (*Crotalus terrificus*) e surucucu (*Lachemis muta*).

Venenos de espécies da região às vezes diferem dos produzidos no resto do país.



**José Serra**

Governador do Estado de São Paulo

**Luiz Roberto Barradas Barata**

Secretário da Saúde

**INSTITUTO BUTANTAN**

**Otávio Azevedo Mercadante**  
Diretor

**FUNDAÇÃO BUTANTAN**

**Jose da Silva Guedes**  
Presidente

**CONSELHO DIRETOR**

**CONSELHO CURADOR**

**Otávio Azevedo Mercadante**  
Presidente

**Adib Domingos Jatene**  
**Erney Plessmann de Camargo**

**Fan Hui Wen**

**Ivo Lebrun**

**Jorge Kalil Filho**

**José Carlos Seixas**

**Luiz Rodolfo R.G. Travassos**

**Paulo Gadelha Veira**

**Ricardo Renzo Brentani**

**Sally M. Affonso Prado**

**DIVISÃO CIENTÍFICA**  
Ivo Lebrun

**SUPERINTENDÊNCIA EXECUTIVA**  
Hernan Chaimovich Guralnik

**DIVISÃO DE TECNOLOGIA E PRODUÇÃO**  
Sally M. Affonso Prado

**CONSELHO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA**  
Isaias Raw (Presidente)

**DIVISÃO CUTURAL**  
Fan Hui Wen

**CONSELHO DE ENSAIOS CLÍNICOS**  
Alexandre R. Precioso (Presidente)

**CENTRO DE BIOTECNOLOGIA**  
Luciana C. Cerqueira Leite

**Projeto Gráfico**  
IMK Relações Públicas



## Instituto Fundação Butantan

Av. Vital Brasil 1500 | 05503-900 | São Paulo, SP, Brasil  
Tel.: +55 11 3721-5694 | Fax: 3721-5332