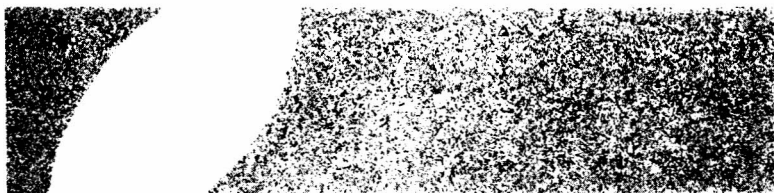

11.

As Novas Tecnologias de Base Biológica e os Processos Fermentativos: O Caso Brasileiro

(Relatório de pesquisa financiado através do projeto Gestão Governamental de Ciência e Tecnologia — Convênio entre o Núcleo de Pesquisa de Política Científica e Tecnológica do CNPq e a Organização dos Estados Americanos — OEA)

Sérgio Luiz Monteiro Salles Filho*



* Engenheiro agrônomo, mestre em Ciências Agrárias pela Universidade Estadual Paulista e pesquisador do Núcleo de Política Científica e Tecnológica da Universidade Estadual de Campinas

Agradecimentos

- Aos pesquisadores e às Instituições que colaboraram para a realização deste trabalho, tanto pelas respostas dadas aos questionários enviados, como pela excelente acolhida que recebi quando das visitas e entrevistas feitas no decorrer dos trabalhos de campo.
- Ao CNPq e à OEA pelo indispensável apoio financeiro.
- Aos colegas do NPCT pelas opiniões e conselhos dados.

Sumário

1. Introdução 237
2. Fermentação Industrial: Origem e Desenvolvimento 241
3. Principais Produtos Obtidos por Fermentação e suas Aplicações 244
 - 3.1. Antibióticos 244
 - 3.2. Proteínas de ação reguladora do metabolismo humano e animal 245
 - 3.3. Transformação de esteróides 247
 - 3.4. Vacinas 247
 - 3.5. Enzimas 249
 - 3.6. Ácidos orgânicos 251
 - 3.7. Aminoácidos 253
 - 3.8. Vitaminas 253
 - 3.9. Óleos e gorduras 254
 - 3.10. Biopolímeros 254
 - 3.11. Solventes 255
 - 3.12. Proteínas unicelulares 258
 - 3.13. Biometalurgia 259
4. Pesquisa e Desenvolvimento de Tecnologias de Fermentação no Brasil 263
 - 4.1. Aspectos gerais da política nacional para biotecnologia 263
 - 4.2. Fermentação e produção de fármacos 265
 - 4.3. Fermentação e produção de energia 269
 - 4.3.1. Etanol 271
 - 4.3.2. Metano 286
 - 4.4. Outros produtos obtidos por fermentação 289
5. Literatura Citada 292

1. Introdução

As ciências biológicas atravessam, hoje, um momento de reavaliação de certos conceitos básicos, outrora tidos como sedimentados e intocáveis, quaisquer que fossem as mudanças determinadas pelo tempo e, conseqüentemente, pela evolução do homem. Entretanto, os cíclicos períodos de inovação tecnológica e de mudança dos paradigmas daí derivados, vieram, mais uma vez, transformar o quadro das referências do saber técnico e prático, ampliando seus limites e inspirando novos conceitos científicos e tecnológicos.

Assim é que as pesquisas que hoje são conduzidas nas áreas biológicas vêm assumindo um caráter cada vez mais dirigido ao setor produtivo de bens de consumo, fato que até a metade da década de 70 não era verificado, senão em segmentos da indústria onde as tecnologias de base biológica constituíam (e ainda constituem) as principais ferramentas dos processos produtivos, como por exemplo nas indústrias de panificação e de bebidas fermentadas.

Talvez o principal setor em que a biotecnologia tenha entrado, substituindo as técnicas produtivas tradicionais, seja o da química fina e correlatos, onde os processos eram, predominantemente, baseados na engenharia química através de vias de obtenção sintéticas ou semi-sintéticas. Nestes campos a biotecnologia acenava com a possibilidade de obtenção de uma série de produtos por vias biológicas, cujos custos seriam menores que aqueles obtidos pelas vias tradicionais. Neste contexto, os produtos derivados da petroquímica receberam especial atenção, em razão das mudanças político-econômicas ocorridas no mercado internacional do petróleo a partir de 1973, as quais determinaram não só uma súbita elevação nos preços desta matéria-prima, como também uma reavaliação do quadro de dependência que se configurou, mundialmente, pelo uso intensivo de apenas uma fonte energética, cujos estoques naturais eram, previsivelmente, esgotáveis em um certo espaço de tempo.

Ao mesmo tempo, outros setores industriais eram também influenciados pela tendência que se configurava. Dentre os principais, destacam-se aqueles ligados à produção de fármacos e solventes, bem como de outros voltados para o melhoramento genético de espécies vegetais, animais e microrganismos.

Desta forma, verificou-se um verdadeiro cabedal de novas técnicas, cujas possibilidades abarcavam um grande número de atividades de P & D em diversos campos do conhecimento, denotando assim um caráter multidisciplinar à biotecnologia. Aqui, muitos exemplos podem ser citados para atestar este fato e alguns deles representam, por certo, o reflexo de um contexto político e sócio-econômico de transição, característico desta década e do final da passada. Senão, vejamos:

- A crise dos combustíveis fósseis levou à pesquisa de fontes energéticas alternativas, de caráter renovável, onde se destacou o uso da biomassa, tendo sido estabelecidos programas nacionais de desenvolvimento, como é o caso do Proálcool no Brasil.
- Esta mesma crise auxiliou na busca de sucedâneos biológicos para determinados produtos sintéticos obtidos a partir do petróleo.
- A dependência dos países centrais, com relação ao açúcar produzido nos países periféricos, propiciou incentivos à pesquisa de produtos alternativos, de onde surgiu a isoglucose ou o “High Fructose Syrup”.
- As pesquisas afetas ao câncer e a descoberta das propriedades imunológicas e terapêuticas do interferon levaram à síntese deste produto do metabolismo animal, por microrganismos especialmente engenheirados para este fim.
- A necessidade de suprimento protéico na alimentação humana e animal incentivou a produção de proteínas unicelulares e melhoramento de espécies vegetais, quanto à qualidade e quantidade de seus conteúdos protéicos
- A busca do aumento da produtividade animal e vegetal em certas regiões concorreu para o aperfeiçoamento das técnicas de melhoramento, que geraram e geram novos cultivares e novas raças.

Inúmeros outros exemplos podem contemplar este quadro. Entretanto, os elementos tecnológicos mais marcantes dentre aqueles que compõem o que hoje se entende por biotecnologia são, sem dúvida, os avanços conquistados pela engenharia genética. Este ramo da ciência, que vem sendo desenvolvido há aproximadamente 10 anos, é talvez o maior marco de referência na sustentação de que o conceito de vida está sofrendo alterações quanto ao seu caráter até então indecifrável. A manipulação do código genético dos seres vivos, visando a obtenção de indivíduos com características pre-determinadas, envolve impactos sobre todas as esferas do conhecimento humano, sejam elas de ordem econômica, social (notadamente as de caráter cultural) ou ainda tecnológica. A avaliação qualitativa e quantitativa destes impactos deve transcender os aspectos econômicos de suas implicações, partindo para um nível de análises cujo conteúdo contemple as conseqüências sócio-culturais previsíveis.

A engenharia genética vem contribuindo para a abertura de potenciais cada vez mais ilimitados no que tange à estruturação da vida. Atualmente, através da técnica de ADN recombinante, obtém-se microrganismos produzindo substâncias de elevado valor econômico e científico, cujas sínteses seriam impossíveis pelos genótipos originais. Assim, diversos produtos outrora de difícil obtenção, são hoje fácil e rapidamente sintetizados pela via mais ágil e eficiente da natureza: o metabolismo microbiano. Através do cultivo de microrganismos, sejam eles fungos, leveduras ou bactérias, é possível obter-se grande diversidade de produtos de reconhecido interesse, desde alimentos e produtos farmacológicos, até combustíveis bioquímicos e toxinas mortais (FAST, 1982).

Rigorosamente falando, o termo fermentação refere-se apenas a processos anaeróbicos ou microaerófilos (cultivos em ausência, ou em presença de pequenas quantidades de oxigênio), excluindo, portanto, processos nos quais haja a necessidade da presença de maiores quantidades de oxigênio livre, como, por exemplo, na produção de proteínas unicelulares de leveduras, ou de ácido cítrico por fungos. Entretanto, o conceito generalizou-se de forma tal que atualmente é aceito o termo fermentação para todo cultivo de microrganismos em meio líquido ou semi-sólido, seja por processos aeróbicos ou anaeróbicos.

A fermentação como um processo industrial apresenta hoje uma importância crescente em setores-chaves da economia. Assim é que, perto de 200 firmas por todo o mundo comercializam produtos derivados de processos fermentativos. Muitas firmas novas estão surgindo exclusivamente para aplicar tecnologias de base biológica à produção de bens obtidos por fermentação e/ou outros bioprocessos. A maior parte destas firmas tem-se dedicado ao setor de fármacos (OTA, 1984). Por outro lado vem ocorrendo também uma diversificação nas atividades de firmas tradicionais da química e petroquímica, no sentido de desenvolver produtos e processos, através de *know how* próprio e de associações com outras firmas, sejam elas recentes ou tradicionais. Assim é que, empresas como American Cyanamid, Ciba-Geigy, Dow Chemical, Eli Lilly, General Electric, Bayer e muitas outras estão investindo pesadamente em P & D em biotecnologia, de onde uma boa parcela é destinada aos setores que envolvem processos fermentativos.

No Brasil, os processos fermentativos são desenvolvidos, basicamente, para produção de álcool, bebidas, laticínios e certas vacinas, ficando os fármacos e a química fina em geral, dependentes da tecnologia de empresas multinacionais, instaladas ou não no território brasileiro, o que tem levado, muitas vezes, à necessidade de importação de certos produtos tidos como essenciais, tanto para o

consumo direto, quanto para servirem de insumos aos processos industriais.

Por outro lado, a formação de uma capacitação nacional pode e deve ser considerada em um contexto desenvolvimentista que objective um certo grau de autonomia. Deste modo, há no país empresas de iniciativa privada nascentes, que produzem e comercializam determinados produtos de origem biológica que hoje já representam a economia de alguns milhões de dólares na balança comercial brasileira. Paralelamente, as instituições de pesquisa procuram capacitar-se na tentativa de acompanhar a curva do desenvolvimento das tecnologias de fronteira, que ora é exponencial, através da luta por recursos e por uma política governamental explícita para o setor.

Neste contexto, *a fermentação surge como um ponto nodal no desenvolvimento de tecnologias de base biológica*, pois contempla avanços a montante e a jusante dos processos, o que significa, em outras palavras, pesquisas em: melhoramento genético de microrganismos, uso de substratos alternativos (mosto), otimização do cultivo, novas concepções de biorreatores, automatização da operação e do controle do processo, engenharia enzimática, recuperação dos produtos por técnicas mais eficientes e menos onerosas etc.

O presente trabalho tem como escopo abordar a questão da biotecnologia sob as técnicas direta e indiretamente envolvidas com os processos fermentativos, tanto pelo que ocorre nos países centrais, como pelo estado da arte no Brasil, além das possibilidades que se apresentam com base no objetivo desejável de capacitação nacional e autonomia do setor. Longe de esgotar o assunto, procuraremos detectar os nexos prováveis entre o que está sendo feito pelas indústrias multinacionais envolvidas na P & D de tecnologias de fronteira, o estágio de capacitação nacional e os impactos previsíveis pelas diferentes estratégias de desenvolvimento que teoricamente podem ser adotadas pelo Estado.

Estamos conscientes de que o assunto biotecnologia não se restringe aos processos fermentativos, mas estamos igualmente cômicos de que estes constituem um importante elo das tecnologias de base biológica e que uma análise mais específica e detalhada trará algum subsídio para a elaboração de uma estratégia política da P & D em biotecnologia.

2.

Fermentação Industrial: Origem e Desenvolvimento

A arte da fermentação remonta a épocas tão antigas quanto a própria história do homem. A capacidade de produção de bebidas alcoólicas pela fermentação de grãos era conhecida já pelos sumérios e babilônios antes do ano 6.000 a.C. Mais tarde, no ano 4.000 a.C., os egípcios passaram a utilizar o fermento usado na produção de cerveja empregando-o no fabrico do pão. A destilação de bebidas fermentadas era, no século XIV d.C. uma prática comum em muitas partes do mundo. Muitas outras aplicações como a produção de vinagre, iogurte e queijos eram, de há muito, utilizadas pelo homem.

Entretanto, não eram conhecidos os agentes das fermentações, que ficaram ocultos por aproximadamente 8.000 anos. Somente no século XVII, Anton van Leeuwenhoek descreveu a existência de pequenos animais tão minúsculos que seriam invisíveis ao olho nu. A partir da descoberta dos microrganismos, até sua vinculação como agentes responsáveis pela fermentação, decorre cerca de 200 anos. Foi Pasteur em 1876 que provou ser a causa das fermentações devida à ação dos microrganismos, caindo então por terra a teoria de que a fermentação era um processo puramente químico. Pasteur foi mais longe, demonstrando que cada tipo de fermentação era realizada por um organismo específico e que estes poderiam viver e reproduzir-se na ausência de ar. Posteriormente, em 1897, Eduard Buchenes, demonstrou que um macerado de células de leveduras, isento de organismos vivos, poderia converter açúcar em álcool. Este fato deu início à bioquímica e à enzimologia (DEMAIN / SOLOMON, 1981).

A produção em escala industrial de bens obtidos por estes processos microbiológicos teve início a partir da 1ª Guerra, quando a Alemanha, necessitada de grandes quantidades de glicocerosol para a fabricação de explosivos, desenvolveu, pelas mãos de Carl Neuberg, um processo microbiológico de obtenção deste álcool tendo chegado a produzir 1000 toneladas do produto por mês. Finda a guerra, o processo foi abandonado. Por outro lado, a produção de acetona para o fabrico de munições foi largamente utilizada pela Inglaterra e a fermentação acetobutílica contribuiu para o desenvolvimento de fermentadores industriais e técnicas de controle de infecções. Este processo veio ceder lugar à via petroquímica de síntese, tendo po-

rém servido de base à próxima etapa da fermentação industrial: a produção de antibióticos (DEMAIN & SOLOMON, 1981).

Os antibióticos são sem dúvida o grande marco de referência da fermentação industrial. A partir de 1928, com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming, até hoje, cerca de 90 tipos diferentes de antibióticos foram desenvolvidos no mundo, representando um mercado de mais de 6,0 bilhões de dólares (FROST & SULLIVAN, 1981).

Foi na década de 40 que os antibióticos passaram a integrar os processos industriais fermentativos, fato que se deu nos EUA, tendo a indústria baseado-se inicialmente na síntese e comercialização da penicilina e, posteriormente, da estreptomina. A partir deste período outros produtos passaram a constar da lista das fermentações industriais. Entretanto, dado o avanço tecnológico e a disponibilidade de matéria-prima farta e barata que a petroquímica dispunha, os meios de síntese biológica tiveram seu avanço retardado, situação esta que começou a inverter-se em meados da década de 70, e que hoje assiste a um ritmo de desenvolvimento sem precedentes.

O Quadro 1 mostra os principais marcos históricos do avanço científico e tecnológico da fermentação artesanal e industrial.

Quadro 1. Marcos do Desenvolvimento da Fermentação

Período	Fato
- 600 milhões de anos	evolução das reações bioquímicas ligadas à fermentação
- 6.000 a.C.	uso da cerveja por sumérios e babilônios
- 2.000 a.C.	uso da panificação e bebidas fermentadas por egípcios e gregos
- 1875 d.C.	Pasteur e a microbiologia moderna
- 1880-1910	síntese de ác. lático, etanol e vinagre
- 1910-1940	processos para síntese de acetona, glicerol, n-butanol e ác. cítrico
- 1940-1960	antibióticos, enzimas diastáticas, polissacarídeos e S.C.P.
- 1960-1980	outras enzimas, aminoácidos, outros antibióticos, ác. orgânicos refinados. Avanços no melhoramento genético de microrganismos.

Atualmente, é crescente o ritmo de desenvolvimento do setor, gerando inclusive uma acentuada relação de interações com diversos setores de apoio das áreas da química, petroquímica, engenharia ambiental, microeletrônica, biologia molecular, agricultura, microbiologia, etc.

O caso do Japão é um exemplo da diversificação de atividades das indústrias, causada pelo interesse nos bioprocessos, onde empresas tradicionais dos ramos da química, da agroindústria e do setor têxtil estenderam suas atividades para a produção de fármacos pela via biológica fermentativa. É o que se verificou com a Hitachi Chemical, a Ajinomoto, a Suntory e tantas outras. A entrada destas firmas, neste novo setor da tecnologia, vem sendo arquitetada, principalmente, com base em associações feitas com firmas cuja atividade restringe-se à biotecnologia (também chamadas NBF ou "New Biotechnology Firms"). De 1977 a 1983, perto de 50 empresas tradicionais norte-americanas, não ligadas ao ramo da biotecnologia, vincularam-se às NBFs, investindo nestas cerca de 400 milhões de dólares (OTA, 1984). Cabe ressaltar que 80% destas associações foram feitas a partir de 1980.

Assim, configura-se atualmente um momento de mudança nas prioridades de investimento em P & D, em segmentos do setor industrial cujas atividades produtivas envolvem o uso de tecnologias de base biológica. Desta forma, estas empresas aplicam recursos em processos; não só nos processos fermentativos em si, como também nos setores de apoio a montante e a jusante destes, criando uma rede de influências no domínio do conhecimento científico e tecnológico, cujas implicações começam a esboçar-se e alinhar-se quando se observa a entrada de mecanismos apropriativos deste conhecimento, que levam à sua *privatização* e conseqüente monopolização por parte de quem investe na pesquisa e no desenvolvimento.

3.

Principais Produtos Obtidos por Fermentação e suas Aplicações

Atualmente, há quase uma centena de produtos biológicos viáveis de obter-se pela via fermentativa. Estes, são normalmente agrupados em 13 categorias ou grupos distintos, como é mostrado a seguir:

3.1.

Antibióticos

Os antibióticos são empregados no combate às infecções causadas por microrganismos, notadamente bactérias, tanto no organismo humano, como no animal e vegetal. São empregados também no controle de infecções de certas fermentações, como é o caso da contaminação bacteriana na biossíntese do etanol. Os antibióticos constituem o grupo de maior importância econômica entre os produtos obtidos por fermentação (FROST & SULLIVAN, 1981).

Os organismos responsáveis pela síntese de quase 5 000 tipos diferentes de antibióticos conhecidos, encontram-se em um grupo taxonômico bastante restrito. Os gêneros *Cephalosporium* e *Penicillium* de fungos e o gênero *Streptomyces* de actinomicetos são os precursores da maior parte dos antibióticos produzidos. Dentre os produtos industrializados, a maior contribuição provém da atividade de Estreptomicetos, no entanto o mercado é ainda dominado pelas penicilinas e cefalosporinas. De fato, dos 4,2 bilhões de dólares comercializados em 1978, 1 bilhão deveu-se às penicilinas e 500 milhões às cefalosporinas (ROSE, 1981).

A produção de antibióticos foi grandemente impactada pelo melhoramento genético de microrganismos levando, juntamente com a otimização da tecnologia fermentativa, a uma produtividade 10.000 vezes superior àquela obtida nas primeiras tentativas de industrialização da penicilina.

Os principais antibióticos comercializados são, segundo MIER e cols. (1983), os apresentados no Quadro 2.

As possibilidades de otimização dos processos de produção de antibióticos, quanto ao potencial biotecnológico, são representadas pelas técnicas de fusão de protoplastos e de ADN recombinante. A fusão de protoplasto permite o ressurgimento do vigor perdido em

Quadro 2. Antibióticos Comercializados no Ano de 1979

Adriamicina*	Danorubicina*	Kitasatamicina*	Penicilina SS***	Tetranactina ¹¹ *
Anfamicina*	Destomicina*	Lasalocida ¹⁶ *	Pentamicina*	Tioeptina*
Anfotericina B*	Enduracina*	Licomina*	Piramicina*	Tioestreptona*
Avoparcina*	Eritromicina**	Lividomicina*	Polimixina*	Tobramicina*
Azalomicina F*	Espectinomicina*	Macarbomicina*	Polioxina*	Thiomicina*
Bacitracina*	Espiramicina*	Micamicina*	Pristinamicina*	Tilosina*
Bamermicina*	Estreptomicina**	Mitramicina*	Quebemicina ²¹ *	Tirotricina*
Biciclocicina*	Fortimicina**	Mitomicina C*	Ribostamicina*	Tirocidina*
Blasticidina S*	Fumagilina*	Mocmicina ² *	Rifamicina*	Uromicina*
Bleamicina*	Fungimicina*	Momensina*	Sagamicina**	Validamicina*
Cactinomicina*	Ácido Fusídico*	Mixina*	Salinomicina	Vancomicina*
Candididina B*	Gentamicina*	Neomicina**	Siccanina*	Vanotina*
Candidina*	Gramicidina* A e J	Novobiocina*	Siomicina*	Viomicina*
Capreamicina*	Griseofulvina*	Nistatina*	Sisomicina**	Virginamicina*
Cefalosporinas**	Higramicina* B	Oleandomicina*	Clorotetraciclina*	
Cromomicina*	Josamicina*	Oligomicina*	Dimeclociclina*	
Colistina*	Kanamicina*	Paromomicina*	Oxitetraciclina***	
Dactinomicina*	Kasugamicina*	Penicilina G ou V	Tetraciclina***	

OBS.: penicilina s.s.: semi-sintética

* de 1 a 10 firmas produtoras no mundo

** de 11 a 20 firmas produtoras no mundo

*** mais de 20 firmas produtoras no mundo

microrganismos industriais, como resultado da recombinação genética ocorrida nos cruzamentos feitos. A tecnologia do ADN recombinante possibilita a manipulação de códigos genéticos para a expressão de caracteres genotípicos e fenotípicos desejáveis.

3.2.

Proteínas de Ação Reguladora do Metabolismo Humano e Animal

A produção destas macromoléculas por microrganismos começou a ser preconizada recentemente e representa hoje um campo da biotecnologia cuja viabilidade técnica calca-se nas pesquisas do ADN recombinante. Os principais produtos pesquisados têm sido: insulina humana (Hi), interferon, hormônio de crescimento humano (HGH), peptídeos neuroativos e linfoquinas.

Destes fármacos, talvez aquele que mais goze de um estágio tecnológico avançado seja a insulina. Este hormônio tem papel fundamental na regulação do teor de glicose do sangue, sendo empregado na terapia de pacientes que sofrem de diabetes. É um produto cujo mer-

cado estimado para 1985, nos EUA e Europa, é da ordem de 630 milhões de dólares, dos quais metade das vendas é de responsabilidade da Eli Lilly (OTA, 1984). Entretanto, a insulina de origem microbiana é ainda produzida em pequena escala, predominando a de origem animal. Esta última difere muito pouco daquela encontrada no homem e, ainda que controle os principais sintomas do paciente, provoca efeitos colaterais como deterioração renal e da retina, além de provocar alergia a certos diabéticos. Fica então evidente que a insulina de origem humana, produzida por microrganismos, *terá um lugar preferencial no mercado*, sobre aquela encontrada em animais domésticos (AHARONOWITZ & COHEN, 1981).

As técnicas de fermentação podem ser conduzidas pelo cultivo tradicional de organismos, especificamente *Escherichia coli*, ou ainda pelo uso de enzimas imobilizadas que transformam proinsulina em insulina.

O hormônio de crescimento humano (HGH) constitui um importante agente terapêutico na cura de certo tipo de nanismo. É um polipeptídeo de 191 aminoácidos, sintetizado nos tecidos da hipófise. Sua obtenção mais comum origina-se da extração em cadáveres humanos e a demanda, embora seja um produto de muitas aplicações, é pequena.

Atualmente, a Genentech, uma NBF americana, em associação com uma firma sueca, a Kabi Gen AB e ainda com recursos da Eli Lilly, tem desenvolvido tecnologia para produção do HGH por via microbiana, através das técnicas de ADN recombinante (OTA, 1984).

Os interferons, por seu turno, representam uma classe de proteínas cuja principal aplicação é a regulação da proliferação de células cancerosas e de células infectadas por vírus. Sua obtenção é extremamente dispendiosa e a técnica de clonagem de genes constitui uma aplicação de extraordinário potencial para viabilizar sua exploração comercial. De fato, a extração a partir de células humanas (leucócitos) tem um rendimento muito baixo e os avanços do ADN recombinante em microrganismos já permitiram aumentar os rendimentos em até 1000 vezes (AHARONOWITZ & COHEN, 1981).

Os peptídeos neuroativos, normalmente utilizados como analgésicos do sistema nervoso, bem como as linfoquinas, substâncias ligadas ao sistema imunológico (são produzidas nos linfócitos), além de outras proteínas reguladoras, podem igualmente ser obtidas pelo cultivo de microrganismos, cujo código genético tenha sido especialmente recombinado para este fim. O Quadro 3 mostra algumas proteínas de aplicação farmacêutica obtidas por tecnologia de ADN recombinante.

3.3.

Transformação de Esteróides

A descoberta da cortisona, no início da década de 30, bem como de suas propriedades no combate à artrite reumática, levou à pesquisa e desenvolvimento de muitos compostos similares que hoje são industrializados e comercializados. Inicialmente, a síntese de cortisona era feita por via química, o que significava custos elevados do produto final. Posteriormente, algumas das etapas cruciais da síntese passaram a ser realizadas por microrganismos, em condições de baixa temperatura e pressão (37°C e pressão atmosférica), o que propiciou substancial barateamento no custo final. Além da cortisona, passaram a ser produzidos, entre outros, a hidrocortisona, a testosterona e o estrógeno estradiol. Ressalte-se que, das cerca de 11 etapas da síntese, apenas um passo é conduzido por fermentação.

Como se verifica, a tecnologia do ADN recombinante, vem possibilitando a produção e comercialização de inúmeros compostos, cujas sínteses, até então, só eram possíveis ao nível de tecidos animais. As perspectivas são amplas e os limites ainda indefinidos. Outros produtos, como Albumina humana, fator anti-hemofílico e a Gama-globulina, constituintes do plasma sanguíneo, estão sendo produzidos e comercializados.

3.4.

Vacinas

As vacinas representam um importante instrumento no controle de doenças infecciosas que atingem a população de uma região, sendo, portanto, o seu uso em larga escala, um parâmetro avaliativo das condições de vida desta população.

Muitas doenças podem ser evitadas pela imunidade induzida, como por exemplo a poliomielite, a varíola e o sarampo. Por muitos anos tem sido desenvolvida a pesquisa na descoberta e aprimoramento de certas vacinas, cujas prioridades variam de região para região, segundo especificidades determinadas por uma série de variáveis, que vão desde aspectos climáticos até culturais e sócio-econômicos.

As vacinas podem ser de origem viral, bacteriana, protozoária e mezozoária. Os vírus e as *rickettsias*, como regra geral, possuem maior atividade antigênica (capacidade de induzir a formação de anticorpos) que as bactérias, enquanto os fungos e os parasitas animais são, praticamente, inativos a este respeito (PENHA, 1975).

Quadro 3. Proteínas Reguladoras Obtidas por ADN Recombinante

Compostos	Aplicação	Estágio de P&D	N.º de Empresas dedicadas
Hormônio de crescimento	promoção do crescimento, tratamento de queimaduras e fraturas	genes clonados e expressados (1979)	04
Somatostatina	inibe a secreção de HGH e auxilia a regulação de insulina	genes clonados e expressados (1977)	03
Somatomedinas	controla ação do HGH	genes clonados e expressados (1982)	01
Fator de crescimento	aumenta secreção de HGH pela glândula pituitária	genes isolados, seqüenciados e sintetizados	01
Calcitonina e Hormônio para tireóide	hipertensão, doenças ósseas, problemas de calcificação	genes clonados mas não expressados	03
Hormônios: Luteinizante, Follicle-estimulante e gonadotrofina corionica humana	problemas relacionados à reprodução	clonagem em estudos	03
β endozlina, Enkefalinas, endorfina pancreática	analgesia	genes clonados e expressados (β endorfina) e clonagem em estudos	03
Interleuquina 2 Thimosina f 5 e α 1 e outros peptídeos imunoativos	imunoterapia: cultura de tecidos; imunodeficiências	genes clonados e expressados genes purificados e seqüenciados f 5 e clonados (α 1)	10
α 1 – antitripsina	tratamento de enfisemas pulmonares	testes de ADN recombinante em leveduras	02
α interferon	doenças viróticas e controle de câncer	genes clonados e expressados	13 (α)
β interferon			10 (β)
γ interferon			19 (γ)

Fonte: OTA, 1984

* Empresas públicas e privadas

Quanto às vacinas de origem viral, a biotecnologia tem enviado esforços no desenvolvimento de novos agentes imunizantes para influenza tipo A e B, herpes, pólio e hepatite A e B. Novamente a tecnologia de ADN recombinante tem sido empregada, no sentido de levar à produção do composto desejado, através da clonagem de genes em microrganismos e posterior cultivo destes por processos fermentativos. A subunidade de hepatite B vem sendo pesquisada e comercializada por diversas firmas que, pela manipulação genética de leveduras, têm conseguido baratear em até 10 vezes o custo final por dose, quando comparado à técnica tradicional (OTA, 1984).

As vacinas de origem bacteriana, são mais difíceis de produzir, dado as características da estrutura celular das bactérias, notadamente a parede celular, serem muito mais complexas que os vírus. A própria determinação dos genes responsáveis pela ação patogênica, bem como sua seqüenciação, são dificultadas na célula bacteriana. Normalmente a imunização que se obtém é temporária e de baixa eficiência. Vacinas para diversos tipos de meningite têm sido produzidas por meio de fermentação, assim como o componente pertussis da vacina tríplice.

A obtenção de agentes imunizantes para doenças de origem protozoária, como malária, leishmaniose, Chagas e outras é um sonho de há muito acalentado e buscado por pesquisadores do mundo inteiro. Nestes casos, o uso de anticorpos monoclonais tem sido largamente preconizado. Recentemente, conseguiu-se a expressão em *Escherichia coli* de um clone que confere caráter antígeno para o estágio de esporozoítio do agente da malária (*Plasmodium*). O problema da malária é, sem dúvida, altamente preocupante, pois estima-se hoje que haja cerca de 300 milhões de casos de malária por ano com uma alta taxa de mortalidade infantil, notadamente em regiões da África, América do Sul e Oriente Médio (OTA, 1984).

3.5. Enzimas

As enzimas são proteínas cuja função consiste em catalisar reações de formação e quebra de ligações químicas. Estão presentes no metabolismo dos organismos vivos e são responsáveis pela biossíntese de inúmeros compostos, sob condições de temperatura e pressão semelhantes às do ambiente.

A história da enzimologia confunde-se com a das fermentações, em seu aspecto empírico. Assim é que a fabricação de bebidas alcoólicas por povos babilônicos há 8.000 anos atrás representa o início do uso inconsciente de enzimas. Entretanto, foi apenas na primeira

metade do século XIX que surgiram as primeiras evidências científicas de que os organismos possuíam substâncias químicas capazes de promover o desdobramento de certas moléculas. Estas evidências surgiram com os trabalhos de Payen & Persaz, em 1883, utilizando extratos de malte para a conversão de amido em açúcares menores. A partir deste fato muitas descobertas foram feitas e, em 1897, Büchner demonstrou a fermentação do amido em açúcares menores empregando extrato fúngico livre de células vivas. Os dois últimos marcos que determinaram o caráter científico do estudo das enzimas foram o isolamento da urease em 1926 e a demonstração da natureza protéica de enzimas do trato gastrointestinal em 1940 (U.E.L., 1982).

As principais fontes de obtenção de enzimas são os microrganismos, embora muitas enzimas de aplicação industrial tenham sua origem nos tecidos animal ou vegetal. A preferência pela via microbiana reside no seu menor custo de obtenção, o qual deriva da possibilidade de ter-se processos intensivos de biossíntese, utilizando menor espaço e tempo para produção a nível industrial. Entretanto, há exceções, como é o caso da papaína extraída do mamão e, da renina obtida do estômago de bezerros.

Atualmente, o mercado de enzimas movimenta cerca de 600 milhões de dólares, sendo grande parte devida ao comércio de apenas quatro tipos de enzimas: proteases, glucoamilases, alfa-amilase e glucose isomerase (OTA, 1984). O setor é dominado por duas companhias européias: a Novo Industri da Dinamarca e a Gist-Brocades NV da Holanda. Estas perfaziam em 1981, 60% do mercado mundial (EVELEIGH, 1981). Outras companhias estão entrando no mercado, como a CPC International, a ADM, a Miles e Pfizer nos EUA; a Dawikasi no Japão; a Alke e a Finnish Sugar na Finlândia; e a Rohm da Alemanha Federal (OTA, 1984).

O uso de enzimas em processos industriais tem um longo e promissor campo de aplicações, que vai desde a fabricação do álcool etílico até o uso em diagnósticos para determinação do nível de colesterol no sangue, passando por inúmeras atividades da fermentação industrial. Desta forma, constitui-se em um elemento chave dos processos fermentativos tanto como insumo destes, quanto como produto final de síntese.

Recentemente, as pesquisas em enzimologia têm se dedicado ao estudo da produção de enzimas através da manipulação do código genético de microrganismos, levando estes a sintetizar catalisadores cuja obtenção, pelas vias naturais, era técnica e economicamente inviável.

Além das enzimas diastáticas (desdobradoras do amido), as celulósicas têm sido prioritariamente pesquisadas, haja visto seu grande

potencial de aplicação na hidrólise de material celulósico, notadamente resíduos agrícolas, como substrato para diversos processos fermentativos (KHAN & VAN DEN BERG, 1981).

Da mesma forma, a produção de isoglicose, um potencial sucedâneo do açúcar, a partir do amido de milho, encontra sua viabilidade técnica apoiada na ação sucessiva de três tipos de enzimas: alfa-amilase, amiloglicosidase e glicose isomerase. Estudos recentes têm procurado desenvolver microrganismos cujo metabolismo comporte os três tipos requeridos. Para tanto há de se lançar mão da tecnologia do ADN recombinante, bem como das técnicas de melhoramento tradicional.

Outro campo promissor para o uso de enzimas é o da indústria de plásticos onde os óxidos de alquenos são matéria-prima na elaboração de muitos produtos plásticos. A produção enzimática de óxidos de alquenos apresenta vantagens econômicas sobre a síntese química e é conduzida em três etapas por três catalisadores: piramose — 2-oxidase derivada de *Oudemansiella mucida*; haloperoxidase de *Caldariomyces* sp; e uma epoxidase procedente de *Flavobacterium* sp (EVELEIGH, 1981).

Na tecnologia do ADN recombinante, empregam-se enzimas como a endonuclease de restrição e aligase de união das moléculas de ADN. Além desta aplicação, estas enzimas podem ser utilizadas no diagnóstico de enfermidades, como é o caso da detecção pré-natal da anemia falciforme, por uma endonuclease de restrição. Este método não apresenta os riscos que o método tradicional oferece. O Quadro 4 apresenta as principais enzimas comercializadas, bem como suas aplicações.

3.6. Ácidos Orgânicos

Dentre os ácidos orgânicos que podem ser produzidos por processos fermentativos encontram-se 3 tipos principais, a saber: ácido acético, ácido cítrico e ácido láctico. Estes produtos do metabolismo microbiano apresentam múltiplas aplicações industriais. Entretanto, a via biológica de obtenção, não constitui, até o presente momento, o método predominante dos processos industriais. Assim, o ácido acético que representa a maior parcela do mercado tem sua síntese conduzida por métodos químicos de carboxilação do metanol (EVELEIGH, 1981), excluindo-se daí o ácido acético obtido no fabrico do vinagre. Este produto tem aplicação na fabricação de gomas, plásticos, fibras de acetato, produtos farmacêuticos, corantes, inseticidas e materiais fotográficos, além de constituir substrato para produção de aminoácidos por fermentação. O uso de microrganismos para sua síntese é atraente e representa um grande poten-

Quadro 4. Principais Enzimas Comercializadas e suas Aplicações

Enzima	Aplicação
α amilase	sacarificação do amido (fermentações diversas)
amiloglucosidase	<i>idem</i>
catalase	eliminação da água oxigenada no processamento de alimentos
celulase	desdobramento da celulose
enzimas de diagnóstico	deteção de diversas doenças
lipase	desdobramento de óleos e gorduras (principalmente em laticínios)
glicose isomerase	produção de isoglicose (High Fructose Syroup)
glicose oxidase	remoção de glicose
hemicelulase	desdobramento de hemicelulose (para uso de resíduos celulósicos)
invertase	inversão da sacarose (produção de etanol)
lactase	desdobramento da lactose (diversos fins)
Coalho microbiano	precipitação da caseína do leite (fabrico de queijo)
naringinase	remoção do amargor em citros
pectinase	fermentação do cacau, extração de óleo de oliva, outras aplicações
pentosanase	desdobramento de pentosanas (fermentações diversas)
protease	quebra de proteínas (usos diversos)

cial, uma vez que se desenvolvam organismos geneticamente otimizados para tal fim. Outra via proposta para síntese de ácido acético é a digestão anaeróbica em fase ácida que, segundo DE LA TORRE & GOMA (1981) pode ser viabilizada técnica e economicamente.

O ácido cítrico, por seu turno, apresenta um aparato tecnológico tal que o torna, hoje, um produto tipicamente obtido pela via biológica fermentativa, cujo mercado é muito estável, crescendo a taxas de 5% ao ano (FROST & SULLIVAN, 1981). O principal organismo responsável pela biossíntese é o *Aspergillus niger*, cultivado em mosto de melaço. Este substrato, segundo EVELEIGH (1981), representa um gargalo operacional, dado seu custo elevado na maior parte dos países produtores. Assim, o autor recomenda que se procure substratos alternativos como os resíduos celulósicos, medida que para ser viável, deverá vir acompanhada de um melhoramento genético do fungo em questão, tornando-o mais eficiente para o desdobramento da celulose.

O mercado do ácido láctico, embora menor que o cítrico, tem mostrado boas tendências de desenvolvimento, crescendo a taxas de 7 a 10% (FROST & SULLIVAN, 1981). Foi o primeiro ácido orgânico produzido em escala industrial por via fermentativa. Todavia, a síntese química predomina, hoje, nos EUA: O processo fermentativo

é conduzido principalmente pela bactéria *Lactobacillus delbrueckii* em meio de glucose. Segundo EVELEIGH (1981), o principal gargalo do sistema está na recuperação do ácido do mosto fermentado.

Além destes três produtos citados, outros ácidos são também produzidos industrialmente por processos fermentativos, como por exemplo: ácido comenico, eritórbito, acrílico, glucônico, utacônico, málico, 2-ceto-D-glucônico, urocônico, propiônico e outros.

3.7.

Aminoácidos

Os aminoácidos constituem a unidade básica das proteínas e representam um importante grupo bioquímico a ser analisado quando do estudo do balanço nutricional da alimentação humana ou animal.

O homem necessita, basicamente, de 20 aminoácidos para suas necessidades de metabolismo e desenvolvimento orgânico. Destes, oito não são sintetizados pelo seu organismo, necessitando assim serem ingeridos através dos alimentos.

Entretanto, dois aminoácidos revestem-se de especial importância: a metionina e a lisina, dado ao fato de não estarem presentes nos cereais. Considerando que a metionina não é obtida por processos fermentativos, não será aqui enfocada. Por outro lado, 80% da lisina é produzida pela via microbiológica, empregando-se mutantes de *Corynebacterium* em meio de melaço. A produção industrial deste aditivo alimentar é controlada por três firmas japonesas que detêm 90% do mercado, são elas: Ajinomoto, Kyowa Hakko e Toray Industriais (OTA, 1984).

Outros importantes aminoácidos comercializados são: o ácido glutâmico ou glutamato monossódico, também sintetizado por via fermentativa através do emprego de certas espécies do gênero *Corynebacterium*; o ácido aspártico, que é obtido por meio de enzimas imobilizadas; o triptofano, que representa o segundo aminoácido limitante do milho e, conseqüentemente das rações para animais, tendo sua obtenção sido otimizada pela tecnologia do ADN recombinante em *Corynebacterium* e em *Escherichia coli*, podendo também ser sintetizado por enzimas imobilizadas; por último, a fenilalanina tem, a exemplo do triptofano, despertado o interesse de pesquisadores geneticistas de empresas privadas dedicadas ao ramo.

3.8.

Vitaminas

As vitaminas revestem-se de um grande potencial de produção por processos microbiológicos, representado nas possibilidades ofereci-

das pela Eng. Genética. Tradicionalmente empregada como suplemento alimentar para o homem e animais são, em sua maioria, sintetizadas quimicamente. Entretanto algumas vitaminas como as do complexo B, notadamente a B₂ e a B₁₂, são produzidas por biossíntese microbiana. Neste contexto a vitamina B₁₂ representa o maior exemplo, sendo tradicionalmente sintetizada por bactérias. A vitamina B₂, também conhecida como Riboflavina tem, por outro lado, pequena parcela de sua produção originada na atividade metabólica de *Bacillus subtilis*, em uma tecnologia ainda por ser otimizada. Da mesma forma, a vitamina C encontra-se em estágio embrionário quanto à sua síntese microbiológica, comportando, entretanto, um largo potencial de otimizações destes processos (OTA, 1984).

3.9. Óleos e Gorduras

A obtenção de óleos e gorduras é feita, normalmente, pela extração de células de vegetais e animais. Recentemente tem-se despertado o interesse da produção comercial de lipídeos através do cultivo de microrganismos, dado ao encarecimento da fonte animal e à utilização preferencial dos vegetais para alimentação *in natura* ou como alimento integral processado.

Teoricamente todos os microrganismos podem ser selecionados para obtenção de óleos e gorduras, entretanto os níveis de rendimento e de qualidade indicam caminhos preferenciais. Assim, as leveduras apresentam características mais favoráveis que os fungos e estes que as bactérias. A levedura *Rhodotorula gracilis* tem sido o organismo com o qual tem-se alcançado os maiores teores em lipídeos, chegando a 74% do peso seco. Igualmente, *Cryptococcus terricolus* vem sendo preconizado pelos altos rendimentos na conversão de substratos e lipídeos (AQUARONE & FREI, 1983). O potencial de aplicação de técnicas de melhoramento genético pela manipulação do ADN é aparentemente inexplorado, podendo vir a ser um campo promissor, dependendo da demanda destes produtos e dos rumos que tornarem as fontes tradicionais de obtenção.

3.10. Biopolímeros

Comercialmente, entende-se por biopolímeros determinados polisacarídeos excretados por microrganismos, cuja aplicação tem relevante significância tanto como componentes de produtos químicos diversos, como substâncias diretamente aproveitáveis em processos auxiliares de extração de óleos e floculação.

Os principais biopolímeros encontrados no mercado são as gomas xantânicas e as dextranas. As primeiras representam a maior parte do mercado, sendo aplicadas como aditivo em alimentos; como estabilizante de suspensão líquida e gelatinizante de "soft foods" (como sorvetes, queijos). Recentemente tem sido preconizado seu grande potencial para uso na recuperação de petróleo em poços de perfuração, dado sua capacidade emulsificante que facilita a extração do óleo em pontos onde este permanece normalmente adsorvido.

Outro importante uso dos polissacarídeos é na composição de plásticos biodegradáveis em substituição à base petroquímica de síntese. Aqui, a Pululana, obtida do cultivo de *Aureobasidium pullulans*, representa o principal polissacarídeo pesquisado para tal fim.

Muitos gargalos são encontrados na P & D destes biopolímeros, seja pela dificuldade em identificar os genes responsáveis pela biosíntese, seja pelo estágio ainda embrionário das aplicações em recuperação de óleos e fabrico de plásticos biodegradáveis. Um aspecto que parece prioritário no melhoramento das qualidades de polissacarídeos é sua instabilidade a altas temperaturas, fato que tem restringido sua aplicabilidade, especialmente na recuperação do petróleo.

3.11. Solventes

Três são os principais solventes orgânicos produzidos por microrganismos: etanol, butanol e acetona. Destes, o etanol reveste-se de especial importância, senão no contexto mundial, pelo menos no caso brasileiro. Desta forma, será aqui tratado de maneira mais detalhada que os outros dois.

O álcool etílico tem sua produção mundial grandemente baseada na via petroquímica de obtenção. De fato, 70% do etanol fabricado nos EUA nos últimos anos tem se servido deste processo (EVELEIGH, 1981). Entretanto, o escasamento progressivo das reservas de petróleo, bem como a majoração de seu preço de comercialização, têm levado empresários a optarem pela via biológica de obtenção. Por outro lado e ainda com respeito à opção tecnológica, os países do Norte encontram manifesta dificuldade quanto ao tipo de matéria-prima que melhor serviria aos propósitos em questão. Nestes países, as fontes vegetais amiláceas têm sua disseminação garantida por fatores geoclimáticos e tecnológicos, o que tem levado ao desvio do destino de grãos, que normalmente eram dirigidos ao consumo alimentar, para a produção de álcool e outros produtos químicos. Entretanto a fermentação alcoólica a partir de substrato amiláceo é ainda envolta de incertezas tecnológicas com respeito

à etapa de sacarificação do amido, encarecendo sobremaneira o custo final do produto, quando comparado com o uso de substratos açucarados. A falta do domínio tecnológico tem também retardado o emprego de resíduos celulósicos para a geração do álcool, dado à maior complexidade de etapas que estes requerem, notadamente quanto ao desdobramento da celulose em açúcares fermentescíveis.

A maior opção que surge nos países de clima inapropriado ao cultivo da cana-de-açúcar e do sorgo sacarino é o uso da beterraba para a fermentação alcoólica.

Nos EUA, o milho representa a matéria-prima mais utilizada na síntese biológica do álcool etílico, consumindo cerca de 1% do total de grãos colhidos (Depto. Agric. dos EUA)

Quanto à beterraba, embora possua menor teor de açúcares fermentescíveis que a cana-de-açúcar, pode exceder a esta quanto à produtividade em álcool por unidade de área, o que tem contribuído para difundir seu cultivo em países da Europa e Oceania.

Com respeito às tecnologias de fermentação, muitos processos vêm sendo propostos com o objetivo de desenvolver novas técnicas que sejam mais eficientes que os processos tradicionais. Atualmente, o segmento industrial de uma destilaria que representa os menores custos de implantação é, justamente, a etapa de fermentação. Não obstante, é aí também que residem as maiores possibilidades de otimização da produção do etanol. Os métodos hoje empregados baseiam-se em técnicas desenvolvidas há quase 50 anos, tendo sido feito muito pouco neste período com relação às inovações possíveis. Os processos mais difundidos são aqueles de fluxo contínuo, com recuperação de leveduras, que baseiam-se no método "Melle-Boinot". Este sistema veio substituir os métodos que não previam a recuperação de leveduras, o que representou um avanço significativo na eficiência da fermentação alcoólica.

Diversos pontos de estrangulamento vêm sendo apontados como limitantes a um maior rendimento da etapa fermentativa de produção do álcool etílico. Destes estudos têm partido muitas propostas de otimização tecnológica tanto a nível microbiológico, quanto a nível de engenharia de processos.

Assim, a fermentação por fluxo contínuo tem sido um elemento chave da pesquisa e desenvolvimento tecnológico, situando-se hoje no cerne das questões referidas ao tema. Muitos autores têm preconizado o uso da fermentação contínua como sensivelmente superior ao sistema de bateladas na maioria dos métodos propostos e adotados. Dentre estes podemos citar o método por cascata (fermentadores ligados em série); aqueles que utilizam leveduras especiais do ti-

po osmofílica, termofílica etc.; aqueles que se valem de fermentação a vácuo e ainda os processos com células imobilizadas.

É certo que a maior parte das otimizações sugeridas tem como base a componente microbiológica, por ser aí que reside grande parte das limitações. Neste sentido, o melhoramento genético de cepas de leveduras tem recebido especial atenção não só por parte de instituições de pesquisa, como principalmente por firmas privadas engajadas no setor.

De fato, empresas como a Hoechst, a Alpha Laval e outras, têm dedicado esforços no sentido de obter cepas de leveduras com características desejáveis tais como: tolerância a mostos com alto grau Brix, tolerância a maiores teores alcoólicos no vinho (mosto fermentado), tolerância a altas temperaturas, capacidade de rápida decantação pela afinidade floculante etc. Todos os aspectos desejáveis representam, ainda hoje, respeitáveis gargalos para a otimização do processo. Presentemente, tem-se conseguido produzir organismos que expressam apenas uma característica desejada, faltando-lhe vigor nas demais. Com a introdução de técnicas de engenharia genética aumentam-se as possibilidades de gerar-se um indivíduo que desempenhe todos, ou quase todos os aspectos esperados.

Outras inovações, como a imobilização de células em suportes inertes; a evaporação do álcool do mosto em fermentação pelo abaixamento do seu ponto de ebulição devido à aplicação de vácuo; o uso de membranas de diálise que retêm células no fermentador e permite a saída de álcool, bem como outras, vêm sendo pesquisadas e desenvolvidas com algum sucesso, pelo menos ao nível das bancadas de laboratórios. Aliás, tem-se chegado, com estes processos, a níveis de produtividade muito mais atrativos que os métodos tradicionais. O Quadro 5 ilustra esta situação, comparando os diversos sistemas de fermentação quanto às suas produtividades em peso de álcool/volume do mosto vs. tempo de fermentação.

O que pode-se depreender desta situação é o evidente estágio inicial de desenvolvimento tecnológico no qual se encontra a fermentação etanólica, havendo muito o que ser feito com respeito a matérias-primas não açucaradas, novas cepas de leveduras e melhorias na engenharia de processos. Neste contexto, talvez a substituição do tradicional fermento prensado (*Saccharomyces cerevisiae* de panificação) por indivíduos que passaram por métodos de melhoramento genético, tendo, portanto, melhor desempenho na fermentação, seja o ponto nodal a ser desatado para desencadear a maximização da produtividade de álcool nas destilarias já implantadas e por implantar.

Ressalte-se também que há cerca de 10 espécies de gêneros diferentes de organismos que são potencialmente capazes de sintetizar o

etanol a níveis de industrialização. Atualmente pensa-se em empregar uma bactéria em substituição às leveduras; tal é a espécie *Zimomonas mobilis*, para cujo metabolismo tem-se dirigido boa parte dos esforços em P & D.

Outros solventes de grande interesse comercial são o n-butanol e a acetona. Obtidos biologicamente na fermentação acetobutílica, estes produtos vêm sendo quase que integralmente sintetizados quimicamente, haja visto o principal entrave metabólico da rota microbiológica: excessiva toxidez dos organismos ao butanol. São tolerados níveis bastante baixos de concentração destes compostos no meio de fermentação (no máximo 3%), o que tem inviabilizado o processo comercialmente (EVELEIGH, 1981). Atualmente, busca-se indivíduos tolerantes a concentrações mais altas, o que pode ser conseguido com a tecnologia do ADN recombinante, ou ainda lançando mão de cultivos contínuos com células imobilizadas e separação de fase.

Quadro 5. Produtividade de Álcool em Diferentes Sistemas Fermentativos

SISTEMA	Produtividade g EtOH/1.h	Escala de Desenvolvimento
– contínuo, com vácuo e reciclo de células	80	laboratório
– contínuo, com vácuo	40	laboratório
– contínuo, com reciclo de células	40	piloto/industrial
– contínuo, com membrana de diálise	36	laboratório
– batelada com reciclo de células	15	industrial
– contínuo cascata	12	industrial
– batelada	2-5	industrial

Fonte: KOSARIC e cols. 1983

3.12. Proteínas Unicelulares

Desde a I Guerra Mundial que a Alemanha utiliza proteína microbiana para a alimentação humana, por meio do cultivo de cepas de levedura. Igualmente, para suprir a demanda alimentar durante a II Guerra, várias fábricas alemãs passaram a produzir leveduras especiais de gênero *Candida*. Posteriormente passou-se a produzir

Candida lipolytica a partir do cultivo em petróleo, com o intento de suprir necessidades nutricionais dos países subdesenvolvidos. Grandes plantas industriais foram erguidas no final da década de 60, vindo a fechar logo em seguida, com a crise do petróleo.

Atualmente há duas empresas interessadas em produzir proteínas microbianas usando metanol como substrato: a Hoechst e a Imperial Chemical Industries, sendo que esta última já comercializa um peletizado de *Methylophilus methylotrophus* que leva o nome de Prutee® (ROSE, 1981).

Muitas indústrias na Europa Ocidental e Oriental, nos EUA e no Japão, têm construído plantas de produção de proteína unicelular nos últimos 15 anos, onde algumas não estão operando devido a problemas diversos. A URSS possui mais de uma dezena de plantas em operação produzindo perto de 1 milhão de toneladas/ano do produto (OTA, 1984).

O uso de SCP (*single-cell protein*) para a nutrição animal tem-se mostrado mais atraente que para a ingestão humana, haja visto que ocorrem problemas quanto a digestibilidade pelo homem da grande quantidade de ácidos nucléicos, que são veiculados.

O futuro da SCP depende da redução nos custos do substrato, da otimização do processo industrial de fermentação e recuperação, além da melhoria da qualidade do produto por meio da técnica do ADN recombinante.

3.13. Biometalurgia

Microrganismos têm sido empregados na lixiviação de minérios e na concentração de metais. No caso da lixiviação este método pode apresentar vantagens sobre a hidrometalurgia, na medida em que prescinde de condições extremadas de temperatura e pressão para atingirem o estágio ótimo de atividade, além de permitir a mineração em locais de difícil acesso. A principal aplicação tem sido na solubilização de cobre e urânio pelo uso de *Thiobacillus ferrooxidans*. É duvidoso conceituar a lixiviação por microrganismos comum, processo fermentativo haja visto que é conduzida em condições ambientais não controladas. Entretanto, este quadro pode mudar, alcançando-se condições ideais de controle operacional.

A concentração de metais, por seu turno, representa outro campo de aplicação para o cultivo de microrganismos em condições controladas. Os metais perdidos em águas residuárias poderão ser recuperados, cultivando-se certos organismos que concentrem, em seu metabolismo, o metal que se busca recuperar.

Outra importante aplicação, notadamente em benefício da agricultura tropical, é a solubilização de rochas fosfatadas pela atividade microbiana, tornando aquelas mais disponíveis aos vegetais por um maior tempo e evitando assim os inconvenientes tanto da aplicação de fosfato natural, como do uso de fertilizantes altamente solúveis.

A pesquisa e desenvolvimento na área de biometalurgia tem sido conduzida tanto por pequenas como por grandes firmas. Assim, a Atlantic Richfield Co., a General Electric, a Eastman Kodak, a Standard Oil of California, juntamente com pequenas firmas como a Advanced Mineral Technologies, Inc., a Polybac, a Genex e a Biogen S.A., têm dirigido significativos esforços na otimização dos processos. Ressalte-se que o caso das rochas fosfáticas não é contemplado com o mesmo montante de esforços que o cobre e o urânio, por exemplo.

Evidentemente, há muitos outros produtos que são obtidos direta ou indiretamente através do cultivo de microrganismos, na verdade muito mais daquilo que, resumidamente, tentou-se mostrar aqui (como por exemplo a produção de alimentos e bebidas, o tratamento de resíduos domésticos e industriais etc.). Por outro lado, acreditamos ter abordado os principais produtos e processos tanto em termos de importância econômica, quanto pelo espectro de aplicações industriais contemplado.

Com respeito à situação internacional de desenvolvimento científico e tecnológico em biotecnologia e, conseqüentemente, em técnicas direta ou indiretamente afetadas aos processos fermentativos e à fermentação industrial, os países que mais têm investido recursos para P & D destas áreas, segundo o relatório OTA (1984), são os seguintes: EUA, Japão, Alemanha Federal, Reino Unido, Suíça, França, Suécia, Holanda, Austrália, Israel, Canadá, URSS* e Brasil (deve-se dizer que, embora haja programas governamentais específicos nestes países, isto não representa que já tenham estabelecido a produção ao nível de comercialização).

O mesmo relatório recomenda que dez pontos sejam avaliados em qualquer programa de desenvolvimento científico e tecnológico em biotecnologia, bem como para a comercialização dos produtos obtidos. São eles:

* A URSS, bem como os países a ela subordinados, tem sua avaliação prejudicada pela falta de informação disponível. Sabe-se que a Polônia, p. ex., é um dos países que tem dirigido relevantes esforços no desenvolvimento de C & T na área de biotecnologia, conforme pode-se constatar nos trabalhos de MARSTRAND, 1981. Cuba é outro país socialista com um programa intenso de P & D em biotecnologia, sobre o qual não foi possível ainda obter-se informações detalhadas.

- a) financiamentos e incentivos para firmas privadas;
- b) recursos públicos para pesquisas básica e aplicada;
- c) capacitação de pessoal;
- d) legislação para controle do ambiente, saúde e segurança;
- e) legislação para propriedade intelectual;
- f) relações entre empresas e universidades;
- g) legislação *anti-trust*;
- h) transferência, comercialização e investimento tecnológico a nível internacional;
- i) políticas públicas objetivas para biotecnologia;
- j) opinião pública.

Destes dez fatores, os três primeiros são considerados como de grande importância, do 4º ao 6º de moderada relevância e os últimos de menor importância. Evidentemente que esta é uma escala de custo econômico e cuja adoção deve ser avaliada segundo as realidades de cada país, de forma a assegurar um desenvolvimento seguro e planejado para o setor.

Um dos aspectos que mais têm causado polêmica entre os diversos segmentos envolvidos com prospectiva tecnológica em biotecnologia é aquele que se reporta à questão da *patente para organismos vivos*. Em quase todas as partes do mundo, onde há o sistema de patenteamento de processos e produtos, os organismos vivos estão excluídos dos itens contemplados, uma vez que são indivíduos encontráveis na natureza e, portanto, não concebido pelo homem. Entretanto, com o aprimoramento das técnicas de melhoramento genético, muitas firmas engajadas no desenvolvimento de “novos” organismos têm requerido para si o direito de produzi-los e comercializá-los com exclusividade.

Assim é que, após muita resistência, e com uma apertada aprovação, a Suprema Corte dos EUA, em 17 de março de 1980, concedeu o direito de registro de patente à General Electric para uma bactéria do gênero *Pseudomonas*, cujo código genético foi modificado para conferir-lhe características especiais no emprego para despoluição de derrames de petróleo (ADLER, 1984). Ananda Chakrabarty reivindicou a invenção da dita bactéria, alegando que esta não ocorre na natureza, pelo menos com estas características especiais. Este caso ficou conhecido como o “caso Chakrabarty”. Outro marco na discussão, foi a concessão de patente, pelo mesmo órgão, à Cohen & Boyer para a técnica de seqüenciamento *in vitro* do ADN. A partir deste e outros fatos, desencadeou-se a nível dos países centrais um esforço de reavaliar seus sistemas de propriedade industrial. Atualmente, os produtos de engenharia genética e de microbiologia são patenteáveis em seis categorias, segundo CRESPI (1981), citado por FURTADO (1984). São elas:

- a) métodos de produção de novos organismos;
- b) microrganismos assim produzidos;
- c) novos microrganismos *per se*;
- d) processo de cultivo ou de utilização de determinado microrganismo, para obtenção de produto final (todo e qualquer produto);
- e) produtos de qualquer um dos processos definidos anteriormente, seja produto *per se* ou por processo;
- f) formulação de novas linhagens de cultivos.

As discussões que surgem a respeito deste fato têm muitas facetas, sendo a questão ética freqüentemente invocada. Patentear um organismo vivo tornou-se possível com o avanço das técnicas de engenharia genética que, realisticamente, reduziram a vida a um problema tecnológico cujas possibilidades apenas se iniciaram. Desta forma, hoje já é possível conceber-se organismos com características previamente determinadas. Entretanto, reivindicar para si a "invenção" de um "novo" organismo, geneticamente desenvolvido, pode representar, provavelmente, uma antecipação a um mecanismo biológico natural que poderá ocorrer em um ponto qualquer da etapa evolutiva. No caso dos microrganismos, é fato largamente conhecido a sua capacidade adaptativa às diferentes condições ambientais que lhe são impostas. Os microrganismos reagem com uma versatilidade ímpar às exigências do meio, passando a sobreviver e reproduzir-se em condições anteriormente adversas. Quando da invenção dos tubos de P.V.C. para distribuição de água, exaltava-se suas qualidades de não biodegradabilidade. Já há algum tempo, muitos autores têm relatado a decomposição do P.V.C. por microrganismos, como pode atestar-se nos trabalhos de CAVETT & WOODROW, 1968; SHARPE & WOODROW, 1971; e KLAUSMEIER & JAMISON, 1972. Muitos outros casos poderiam ser aqui citados, entretanto, o que preocupa são os termos que definem as leis de propriedade industrial para microrganismos e seus metabólitos. Uma questão sem dúvida controvertida e que deve ser cuidadosamente estudada para que não leve o homem a um engano metodológico histórico que poderá trazer conseqüências impensáveis a longo prazo, quando então as técnicas estiverem dominadas, não só para microrganismos, como também para outros seres superiores.

4.

Pesquisa e Desenvolvimento de Tecnologias de Fermentação no Brasil

O presente trabalho contou com um procedimento metodológico baseado em levantamentos feitos junto a algumas das principais instituições de pesquisa no Brasil, bem como às inovações em curso em áreas do setor fermentativo industrial, notadamente àqueles voltados para a produção do álcool etílico. Foram consultadas, através do envio de questionários e de visitas feitas às instituições, os pesquisadores e/ou empresários engajados na pesquisa e desenvolvimento das principais linhas de inovação tecnológica em processos fermentativos, envidando avaliar o estado da arte e as diretrizes que vêm sendo anunciadas no país, tomando por base as prioridades definidas a nível governamental e as aspirações externadas pelos profissionais ligados à área. Por fim, este levantamento restringe-se a alguns setores ligados à fermentação não tendo, portanto, a pretensão de ser um mapeamento detalhado das atividades de pesquisa, adoção e difusão tecnológica, mas sim de uma apreciação geral daquilo que consideramos uma ferramenta fundamental para implementar as estratégias políticas em C & T nesta nova onda tecnológica que se esboça, a nível internacional, referida às biotecnologias.

4.1.

Aspectos Gerais da Política Nacional para Biotecnologia

A partir da participação de diversos segmentos das comunidades científica, empresarial e de técnicos do governo, criou-se, em 1981, o Programa Nacional de Biotecnologia, consolidado pela ação conjunta do CNPq e da FINEP, cujo objetivo principal é o de, em uma programação de 5 anos, consolidar a competência nacional técnico-científica de infra-estrutura para atuação em biotecnologia (Documento Setorial de Biotecnologia do PADCT¹). As áreas contempladas pelo programa foram: Saúde, Agropecuária e Energia. Como se vê, estas áreas estão estreitamente ligadas, do ponto de vista tecnológico, aos processos fermentativos, haja visto toda a descrição feita nos itens anteriores.

1 Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico

Não nos deteremos, aqui, em descrever os investimentos feitos no país em biotecnologia nos últimos anos, mesmo porque o PRONAB² não representa o ponto de partida da alocação de recursos para P & D em biotecnologia, mas sim uma consolidação e ampliação dos investimentos tradicionalmente efetuados pelas agências financiadoras. Segundo CASSIOLATO (1983), o referido programa apresenta três características básicas:

- a) consolidar os gastos que já vinham sendo efetuados desde a década de 60;
- b) indefinição, quanto ao volume de gastos, da inserção no programa da totalidade dos gastos em pesquisa no âmbito do Proálcool e de outros programas de desenvolvimento tecnológico;
- c) grande incentivo à formação de recursos humanos, sem definir, objetivamente, a capacitação na parte de transferência dos resultados de laboratório para a fase industrial.

Uma questão que surge quando se procura discutir as estratégias de desenvolvimento para a biotecnologia remete à problemática do controle interno da geração de tecnologias de ponta. Enquanto alguns autores defendem uma política mais severa por parte do Estado, outros advogam que o desenvolvimento deve-se dar por uma estratégia de livre expansão do mercado, “independente do tipo e origem do capital e tecnologia que controla esta expansão” (SORJ e cols., 1983).

Esta última discussão nos parece um elemento chave para a conceituação de uma estratégia em C & T e que envolve não só as biotecnologias, mas toda e qualquer expectativa quanto à capacitação de um país em desenvolvimento tecnológico.

No caso brasileiro, esta é uma polêmica que vem pautando os debates entre os diversos segmentos sociais envolvidos. A geração e difusão de tecnologias de base biológica a nível nacional é feita, quase que totalmente, através de investimentos do governo, que desta forma mantém o controle das atividades de pesquisa. A participação do setor privado, salvo algumas poucas exceções, limita-se à ação de empresas multinacionais aqui instaladas, mantendo uma relação de profundo distanciamento com o setor público, notadamente as instituições de pesquisa e as universidades. Este distanciamento tem provocado um mecanismo retroalimentativo de continuidade, atingindo ambos os lados envolvidos. Assim, se por um lado é mais fácil para as empresas multinacionais dar prosseguimento à política de extensão das atividades de suas matrizes, por outro lado há um certo preconceito por parte dos pesquisadores em vincular a ciên-

2 Programa Nacional de Biotecnologia.

cia que praticam à geração de tecnologias especificamente recomendadas. O governo, por seu turno, fortalece esta política na medida em que aporta, às tecnologias de maneira geral, a ideologia da segurança nacional, exaltando esta questão em detrimento de uma conceituação mais completa do que significa capacitação tecnológica e desenvolvimento autônomo.

A questão que se coloca é da oportunidade de promover uma capacitação interna em um setor que se anuncia extremamente promissor quanto às possibilidades que oferece para o desenvolvimento de setores chaves das atividades sócio-econômicas. Assim sendo, o momento que atravessamos, onde o "bonde tecnológico" está apenas começando sua trajetória, requer uma intensa mobilização com vistas a delinear as estratégias mais coerentes com as necessidades intrínsecas à conjuntura sócio-política e econômica que ora atravessamos. Não basta traçar paralelos com outros momentos históricos de aspectos similares, buscando escorar-se em uma ou outra postura anteriormente havida. Há, sim, que se examinar minuciosamente a situação, envidando alcançar argumentos que não contenham os vícios a que este tipo de discussão normalmente é encaminhada.

4.2.

Fermentação e Produção de Fármacos

A produção de fármacos no Brasil, seja por via biológica ou química, é grandemente centralizada na atividade de empresas multinacionais aqui instaladas, onde destacam-se a Johnson & Johnson, a Bayer do Brasil, a Ciba-Geigy, a Hoechst Brasil Química Farmacêutica e a Du Pont.

A atuação destas e outras empresas apresenta, segundo FRENTEL e cols., 1978, citados por SORJ e cols., 1983, as seguintes características: cerca de 1/3 do faturamento investido em *marketing*; controle da importação de matérias-primas; centralização das pesquisas nas unidades matrizes. Ainda segundo o mesmo trabalho, o fosso tecnológico existente entre a indústria nacional e a estrangeira deve-se ao desenvolvimento, a partir da II Guerra, de processos de síntese química de fármacos e da indústria de antibióticos, bem como a política brasileira então vigente de controle do capital externo neste setor. O trabalho, em uma de suas conclusões, define que o principal gargalo no desenvolvimento tecnológico em certos segmentos da indústria farmacêutica é o controle da obtenção de matérias-primas pelas multinacionais.

Outra importante característica apontada por SORJ e cols., 1983, é a estreita ligação da indústria química e alimentícia com a farmacêutica. "No caso da indústria química e alcoolquímica, pratica-

mente a totalidade dos grandes grupos de capital externo, presentes nestes setores, são também produtores de matérias-primas para produtos farmacêuticos ou mesmo finais”.

Estes aspectos levam a inferir que a participação da biotecnologia na produção de fármacos é ainda incipiente a nível industrial, entretanto, como assinalado anteriormente, o desenvolvimento tecnológico nesta área compõe a maior parte dos investimentos em P & D para biotecnologia, caracterizando um momento de partida para o novo paradigma tecnológico. Evidentemente que exceções existem, como é o caso da produção de vacinas (até hoje tipicamente de origem biológica, embora já haja pesquisa em produção de vacinas sintéticas) e dos antibióticos. Quanto aos antibióticos, sua importância na indústria farmacêutica brasileira é, sem dúvida, fundamental. Perto de 30% das vendas de produtos farmacêuticos no Brasil devem-se aos antibióticos, perfazendo um mercado próximo de 40 milhões de dólares (FROST & SULLIVAN, 1981).

A relevância de estudar-se mais detalhadamente a indústria farmacêutica no Brasil, fica evidente quando se observa que o Brasil, em 1981, representava o 8º maior consumidor do mundo capitalista, com um faturamento rondando os 2 bilhões de dólares. Assim, busca-se atualmente definir estratégias políticas de desenvolvimento no setor para que se diminua a dependência em relação às empresas multinacionais, notadamente quanto à obtenção de matérias-primas. Recentemente realizou-se no México um debate entre este país, Brasil, Argentina e Espanha, visando o intercâmbio de tecnologia para alcançar-se uma auto-suficiência na obtenção de matérias-primas para a produção de fármacos. Paralelamente, a FINEP, a CEME (Central de Medicamentos), a STI e a CODETEC de Campinas estão financiando dez projetos de pesquisa destinados ao desenvolvimento e nacionalização de insumos farmacêuticos.

As empresas multinacionais, por seu turno, dentro da perspectiva de substituição de técnicas químicas de obtenção, por técnicas de base biológica, estão investindo fundo em biotecnologia. Assim é que, as três grandes empresas farmacêuticas suíças: Ciba-Geigy, Hoffman La Roche e Sandoz estão transformando Basileia em um dos mais avançados centros de biologia molecular da Europa.

Dentre as empresas norte americanas com interesse no Brasil, é a Du Pont quem mais investe em biotecnologia, tendo atuado no desenvolvimento de novos microrganismos, otimizados para produção de interferon. Somente em engenharia genética, a Du Pont investe 2 milhões de dólares anualmente (SORJ e cols., 1983). Além destas, a Rhodia, a Fontoura-Wyeth, a Rhone-Poulenc, a Basf, a Bayer, a Hoeschst e a Monsanto, vêm desenvolvendo técnicas para a obtenção de fármacos por via biológica fermentativa. Ainda sob este

aspecto, o Quadro 8 apresenta os principais laboratórios quanto à produção de antibióticos.

Quadro 8. Antibióticos Produzidos no Brasil

Produto	Empresa
Erytromicina	Cibran*
Nystatina	Squib Ind. Química S.A.
Oleandomycina	Pfizer Química Ltda.
Penicilina	Cibran: Ind. Farm. Fontoura-Wyeth S.A.
Streptomycina	Ind. Farm. Fontoura Wyeth S.A.; Squib Ind. Quim. S.A.
Tetraciclina	Cyanamid Química do Brasil Ltda. Pfizer Química Ltda.

Fonte: FROST & SULLIVAN, 1981.

* A Cibran era a única empresa com capital exclusivamente nacional a produzir antibióticos no Brasil, além de ser a única a fabricar Eritromicina na América Latina. Esta empresa irá produzir rifampicina, com tecnologia búlgara, o que representará substancial economia na importação deste produto pela CFME (atualmente já têm participação de capital estrangeiro).

Talvez uma das principais características desta condição de dependência quase que integral do capital estrangeiro para produção de fármacos, tanto por via biológica como química, esteja na dissociação entre a pesquisa realizada nos centros de desenvolvimento tecnológico das matrizes e as reais necessidades do país, face às peculiaridades climático-regionais brasileiras.

No Brasil a P & D em fármacos pela via fermentativa, está restrita a poucas instituições de pesquisa, onde destacam-se a Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro e o Instituto Butantã em São Paulo.

No âmbito da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) a atividade da instituição em processos fermentativos é dirigida para a síntese de produtos imunobiológicos, bem como para mudança de escala de fermentadores. A Fiocruz/Bio-Manguinhos está empenhada na fabricação de vacinas na prevenção de meningite dos tipos A, C, W, Y e 29-E. Para tanto emprega fermentadores descontínuos (assim devem ser, pois há a necessidade de controle absoluto do cultivo) de 15 a 100 litros de capacidade. Outra linha de pesquisa que vem sendo desenvolvida na Fundação refere-se à produção do componente "pertussis" da vacina tríplice que, hoje, apresenta produção relacionada à eficiência e toxicidade. Os meios de cultivo empregados são protéticos*, novamente em função das exigências de controle que

* Ressalte-se que o mercado brasileiro de meios de culturas situa-se perto de 20 milhões de dólares.

a produção de vacinas requer. Os projetos ora em andamento vêm sendo conduzidos com recursos nacionais e estrangeiros alocados pela FINEP e pela JICA, respectivamente.

Os principais obstáculos encontrados no desenvolvimento das pesquisas remetem a problemas de agilização do apoio para infraestrutura, especialmente quanto à manutenção e importação de equipamentos, bem como dos serviços básicos de apoio como água e eletricidade. Espera-se que o caminho mais promissor para o progresso das investigações em vacinas esteja nas técnicas de engenharia genética. Neste sentido, a Fundação conta com um corpo de especialistas em biologia molecular, sob a coordenação do Dr. Carlos Morel, que desenvolve pesquisas no Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular.

O Instituto Butantã, ligado à Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, tem desenvolvido pesquisas básicas e aplicadas na purificação de enzimas, soros e outros metabólitos extraídos do fígado de animais, de células bacterianas, de fungos e outros materiais biológicos. Quanto à área de Engenharia Genética, o Instituto desenvolve atividade nos campos da genética animal, humana e microbiológica.

Outra instituição que vem realizando pesquisas na área de produção biotecnológica de fármacos é a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde o grupo do Dr. Ricardo Brentani está envolvido no aprimoramento de bactérias que sintetizem insulina humana. O trabalho está baseado em clonagem dos genes responsáveis pela síntese de insulina humana em bactérias da espécie *E. coli*. No presente estágio das pesquisas, ainda não foi alcançado o objetivo final, dado a problemas técnicos encontrados no decorrer dos experimentos. Este projeto de pesquisa vem sendo financiado com recursos da FINEP e do FIPEC. Ressalte-se ser este o único grupo no Brasil envolvido na produção de insulina humana pelo cultivo de microrganismos, geneticamente apropriados para tal fim.

Evidentemente que o setor saúde no Brasil apresenta-se extremamente deficiente no que tange à pesquisa básica e aplicada. O domínio das multinacionais bem como a falta de uma política científica e tecnológica explícita para a capacitação nacional são obstáculos a serem vencidos para que se desencadeie um processo desenvolvimentista no setor. Neste sentido, DUARTE (1984), aponta as principais dificuldades vivenciadas no âmbito da produção industrial de fármacos: incertezas do financiamento para pesquisa; falta de pessoal científico capacitado; dificuldade de aquisição de insumos; e a falta de articulação do setor produtivo com o de pesquisa básica. O autor recomenda as seguintes medidas: necessidade de um financiamento plurianual para pesquisa; necessidade de continuar com

programas de pesquisa, treinamento e absorção de pessoal; um sistema ágil de aquisição de insumos (quebrar barreiras de importação); e incentivos ao setor industrial.

De nossa parte entendemos ser fundamental buscar estratégias para a capacitação nacional de produção de fármacos, por via biológica, uma vez que estes poderão ser os métodos utilizados no futuro. Desta forma, a obtenção de matérias-primas para a produção de fármacos, através de técnicas de manipulação genética representa uma oportunidade ímpar para romper com a dependência tecnológica, senão para muitos, pelo menos para alguns grupos de medicamentos.

4.3.

Fermentação e Produção de Energia

O crescente interesse pelo uso de biomassa para obtenção de energia decorre, basicamente, da crise dos combustíveis fósseis deflagrada no início da década de 70. A energia de biomassa pode ser obtida de diversas formas, desde a queima pura e simples do material *in natura*, até sua transformação em composto mais simples e de grande potencial energético. Por ser, em última instância, resultado da atividade fotossintética dos vegetais e de alguns microrganismos, a formação de biomassa reveste-se de um caráter renovável de extrema significância para a preservação dos recursos naturais e para o futuro do próprio homem.

Dois são os principais metabólitos energeticamente aproveitáveis e que normalmente são obtidos por processos fermentativos: o etanol e o metano. Ao primeiro cabem funções não só pelo seu uso direto como combustível, mas também como matéria-prima na síntese de diversos derivados alcoolquímicos quando se o emprega na substituição do petróleo. Os principais produtos obtidos pela alcoolquímica são o aldeído acético e o eteno e há aqui de se considerar as diferenças de custo entre produtos derivados de álcool e do petróleo, onde aqueles são, em sua maioria, insustentáveis sem uma política de subsídios que os viabilize frente aos preços dos derivados de petróleo. Evidentemente que esta desvantagem da alcoolquímica frente à petroquímica é delimitada pela alta dos custos do barril de petróleo. Não obstante estas considerações, é sob a forma de combustível para veículos automotores que o etanol tem sido alvo de constantes encontros, debates e controvérsias, entre os mais diversos segmentos da sociedade brasileira. Isto se dá em função da política governamental dirigida para o incremento da produção de álcool etílico, deflagrada em 1975 pela instituição do Programa Nacional do Alcool, Proálcool. Este programa visa a produção de 9,1 bilhões de litros de álcool para o início de 1985, o que representa um

incremento absoluto de 8,5 bilhões de litros em 10 anos de operação, ficando apenas a 1,5 bilhão da meta inicialmente prevista. Com exceção do Brasil, Índia e França, a principal via de obtenção do etanol é sintética, embora a maior parte, em termos mundiais, seja obtida pela via biológica fermentativa. Sabe-se, entretanto que, não obstante o crescente interesse por este último processo, seus custos frente ao método petroquímico são ainda desvantajosos.

A estratégia brasileira de incentivo à produção de etanol tem sido acompanhada com certo apreço pelos países centrais, uma vez que a importação ou mesmo produção deste produto poderá significar um meio para diversificar a fonte de obtenção de combustíveis líquidos nestes países. Neste sentido, realizou-se recentemente o 1.º encontro interamericano sobre o impacto estratégico do etanol, onde decidiu-se elaborar uma política conjunta dos países latino-americanos e do Caribe para a produção e comercialização do álcool combustível. Um imediato interesse na importação do produto pelos países desenvolvidos seria seu uso em mistura com a gasolina. Segundo o consultor de assuntos energéticos da ONU, Pinkas Jawetz, o mercado norte-americano absorveria 15 bilhões de litros de etanol em substituição ao benzeno.

O quadro que se formou nestes quase dez anos de institucionalização de um programa especialmente dirigido para a geração de fontes alternativas de energia é extremamente controvertido, apresentando elementos favoráveis e contrários, cuja validade não cabe aqui ser detalhada. Talvez um dos impactos mais evidentes do Proálcool seja a sua dependência quase que integral por uma única fonte de matéria-prima, resultando sensíveis alterações no meio rural. Desta forma, assiste-se hoje a um perigoso e crescente processo de centralização de diversas regiões agrícolas no cultivo da cana-de-açúcar. Por outro lado, diversificar a fonte de matéria-prima para a produção do álcool pode significar uma atraente opção para o problema da monocultura canavieira. Neste aspecto, um rápido cálculo da área cultivada que seria necessária para produzir álcool suficiente para substituir a gasolina consumida no país, mostra que faltariam ainda cerca de 5,5 milhões de ha a serem plantados com cana-de-açúcar. Surge então a opção dos materiais celulósicos e amiláceos, cuja viabilidade técnica e econômica depende ainda de uma política mais efetiva para o setor. Esta abordagem será enfocada com maior detalhe nas seções que se seguem.

O metano, por seu turno, representa uma promissora alternativa para a crise dos combustíveis fósseis, especialmente tendo-se em conta o seu potencial para aplicação no meio rural, tanto para movimentar motores estacionários, como máquinas agrícolas utilizadas no preparo da terra, plantio e colheita. Constitui-se em um metabóli-

to resultante da digestão anaeróbica da matéria orgânica como ação de um complexo grupo de microrganismos, interagindo em um fermentador, normalmente chamado biodigestor. O principal emprego da digestão anaeróbica é no tratamento do lodo de esgoto urbano, função para a qual vem sendo aplicado a mais de cem anos em diversas cidades do mundo. Nota-se, desta forma, um duplo interesse em seu uso: despoluição e geração de gás metano. A aplicação de biodigestores pode ser dividida, *grosso modo*, em biodigestores rurais, mais voltados para a obtenção do biogás e reatores anaeróbicos empregados no tratamento de esgoto industrial, cujo objetivo maior é o de diminuir a carga poluidora destes efluentes. É para este último aspecto que a grande parte das pesquisas vêm sendo dirigida, buscando otimizar um processo altamente atrativo do ponto de vista econômico, mas que ainda possui obstáculos de natureza técnica a serem transpostos. Claro está que a aparente restrição do interesse pelas indústrias, no que toca à prioridade para a despoluição em detrimento da obtenção do biogás, vêm, gradativamente, sendo alterada em função de ser o metano uma atrativa e viável fonte de energia. Assim, embora muitas empresas que se utilizam do tratamento anaeróbico para a estabilização de suas águas residuárias considerem o biogás como um subproduto, outras já começam a utilizá-lo em suas unidades de geração de energia.

A fermentação metanogênica apresenta características bem diversas da alcoólica, onde a principal talvez seja a que se refere aos agentes microbiológicos empregados. Enquanto a produção de etanol é baseada na ação de uma espécie de microrganismo, a metanogênica é conduzida pelas mais diversas espécies que interagem simultaneamente dentro do biorreator. São bactérias, leveduras, actinomicetos, etc. que formam um complexo e heterogêneo grupo de organismos. Esta é uma característica fundamental para a otimização dos processos, pois, se por um lado determinar a operação e controle de todas as variáveis que influenciam a atividade de uma única espécie já é uma tarefa difícil, da mesma forma fazê-lo para um complexo e nem sempre conhecido grupo de microorganismos representa um desafio ainda não totalmente vencido pelos pesquisadores envolvidos. Microbiologicamente os biodigestores são ainda uma caixa-preta a ser decifrada.

4.3.1. Etanol

As técnicas de fermentação alcoólica atualmente empregadas nas usinas alcooleiras do país, pouco diferem daquelas utilizadas a quarenta anos atrás. Certamente, muitas inovações e aperfeiçoamentos foram concebidos, entretanto os processos são, basicamente, os mes-

mos. De fato, a fermentação pelo método Melle-Boinot vem de há muito sendo a principal técnica difundida e adotada. Considerando-se que a etapa da fermentação representa 3,5% dos custos de investimento de uma usina, fica, de certa forma, claro o fato de não ter sido alvo de modificações mais radicais durante todo este período. Atualmente, como o aumento do rendimento da produção de álcool está na mira dos investidores que buscam minimizar seus custos, bem como aumentar a produtividade de suas unidades industriais, a fermentação passou a ser uma etapa crucial para chegar-se à otimização desejada. A opinião de que pouco progresso houve na fermentação alcoólica não é compartilhada pela maioria dos pesquisadores das instituições públicas engajadas no desenvolvimento científico do setor, conforme afirma SORJ e cols. (1983). Sob o ponto de vista dos empresários muito pouco foi feito a nível de *scale up*, ficando a grande parte das pesquisas realizadas guardadas nas bancadas de laboratório.

Neste sentido, a questão da integração universidade-empresa reaparece a exemplo de inúmeros outros setores onde há o interesse nesta interface do desenvolvimento tecnológico. As dificuldades de ter-se uma integração mais eficiente da pesquisa feita nas universidades com os interesses da empresa privada são notórias no contexto científico e tecnológico brasileiro. No caso da indústria alcooleira nacional este quadro começa a transfigurar-se, na medida em que aparecem iniciativas isoladas de desenvolvimento tecnológico nas universidades, financiados por recursos da empresa privada. Entretanto este quadro é ainda nascente, não tendo suficiente força para configurar mudanças mais profundas nas relações estabelecidas.

Muito se diz hoje da passagem dos processos fermentativos tradicionais para a propalada fermentação contínua. Esta técnica, conhecida a mais de 40 anos, teve seu avanço limitado pela falta de recursos para desenvolvê-la, mesmo porque a fermentação alcoólica, até a instalação do Proálcool, não traduzia prioridades para a alocação de recursos em P & D. Atualmente retomou-se o interesse pela questão, ao ponto de constar da pauta de todas as reuniões técnico-científicas realizadas nos últimos anos. Enquanto muitos pesquisadores consideram a fermentação em fluxo contínuo como significativamente superior às técnicas em batelada ou semicontínuas, outros mostram-se mais cautelosos quanto a sua transferência para a escala industrial. O fato é que pouco se conhece desta tecnologia dada a esmagadora maioria de usinas que utilizam-se dos processos descontínuos. As experiências que têm sido realizadas, salvo algumas exceções, encontram-se a nível de escala-piloto, necessitando ainda serem otimizadas para sua efetiva adoção. Além do fator técnico, o emprego da fermentação contínua encontra *barreiras de natureza política*, quando abordada do ponto de vista das principais

indústrias montadoras de usinas no Brasil. Há aqui uma clara centralização do fornecimento de equipamentos nas mãos de três empresas: Dedini, Zanini e Conger que, possuindo todo um aparato tecnológico montado, têm relutado em alterar as diretrizes mercadológicas de um setor altamente sedimentado do ponto de vista do fornecimento de pacotes de insumos.

Entretanto, parece que mesmo de forma ainda incipiente, estas empresas começam a investir nesta inovação de processos.

Há hoje alguns exemplos importantes de instalações industriais, funcionando com fermentação em fluxo contínuo no Brasil. A empresa Codistil (Grupo Dedini) tem instalado na Usina São Luiz em Pirassununga, uma planta de 150.000 litros de álcool/dia, esperando, para o ano de 1985 implantar mais três unidades, sendo duas no Paraná e uma em São Paulo. A Usina Santa Adelaide no interior de São Paulo, através do *know how* trazido da França pelo Dr. Jacques Epchtein, opera há vários anos com fermentação contínua do tipo em série. A Usina Engenho Novo, localizada em Casemiro de Abreu (RJ) e sob a direção do Dr. Afonso da Silva Teles, vem desenvolvendo um projeto totalmente inovador para fermentação alcoólica, com tecnologia nacional, para a qual já requereu patente. A Inter-Hude (empresa ligada à HOECHST alemã) opera uma planta-piloto de fermentação contínua de 15 a 75 m³ de álcool/dia (já tendo chegado a 200 m³ álcool/dia), junto à usina da Barra em Barra Bonita (SP). No Espírito Santo, a usina Dysa desenvolve estudos em fermentação contínua em série utilizando-se, para tanto, de uma planta de 120 m³ álcool/dia. Outras usinas alcooleiras estão também testando novos processos, sendo sua maioria projetos em escala-piloto. Os detalhes de algumas das empresas citadas serão enfocadas com maior detalhe no decorrer deste item.

Muitas são as pesquisas dirigidas à otimização da fermentação alcoólica, contemplando desde a componente microbiológica até a questão da geração e disposição dos resíduos industriais.

Dentre as principais linhas de pesquisa atualmente em toco, algumas foram freqüentemente indicadas por pesquisadores e empresários, quais sejam:

1. aumento do teor alcoólico do vinho ou mosto fermentado (atualmente em torno de 7,5%). O principal gargalo para tanto está na intolerância das leveduras utilizadas;
2. otimização dos sistemas de arrefecimento das dornas, tornando-os mais eficientes e menos custosos tanto na implantação como na operação, ou ainda suprimi-los pelo uso de leveduras termofílicas;
3. otimização dos sistemas de tubulações visando diminuir riscos de contaminação;

4. uso de fermentadores fechados e em instalações a céu aberto;
5. maior porcentagem de transformação dos açúcares fermentescíveis (referente ao ART ou açúcares redutores totais), atualmente entre 80 e 85%
6. isolamento da seção de pré-fermentação da de fermentação e destilação;
7. novas concepções em reatores biológicos;
8. otimização do tratamento do pé de cuba (inóculo) e/ou das leveduras recicladas;
9. obtenção de *leveduras com características desejáveis*, como por exemplo:
 - organismos termo-resistentes (evitaria, conforme a temperatura de tolerância, o uso do arrefecimento das dornas);
 - organismos álcool-resistentes (indivíduos que suportem teores alcoólicos no vinho superiores à média encontrada atualmente);
 - organismos osmofílicos (indivíduos que resistam a mostos com elevada concentração em açúcares, podendo, desta forma, empregar substratos mais concentrados que o normal, a fim de obter-se mais álcool por unidade de volume, tanto para fermentação contínua, como para descontínua);
 - organismos que sintetizam as enzimas necessárias para fermentação direta do amido ou da celulose, o que tornaria prontamente viabilizável o uso de substratos alternativos amiláceos e celulósicos;
 - organismos floculantes de fácil decantabilidade;
 - organismos que, melhorados geneticamente, possuam estabilidade suficiente para preservar as características alcançadas quando de sua concepção.
10. redução do volume de vinhaça gerador:
 - por recirculação à fermentação;
 - pela evaporação e concentração;
11. uso de *substratos alternativos à sacarose de cana-da-açúcar*;
12. uso de bactérias como agentes fermentativos em substituição às leveduras tradicionalmente empregadas;
13. automatização das atividades de operação e controle dos processos;
14. mudanças de escala;
15. aproveitamento dos resíduos gerados, sejam eles bagaço, leveduras ou vinhoto.

Os levantamentos de campo realizados demonstraram que a grande maioria das pesquisas tem-se centrado no componente microbiológico e no uso de substratos alternativos, seja em fermentação contínua ou não. De maneira geral, a fermentação contínua não foi incluída nos itens acima, dado ao fato de que é uma linha de pes-

quisa que pode se valer de muitas das inovações referidas, englobando-as da mesma forma que os processos tradicionais. Aliás, ressalte-se aqui que tanto um como outro processo fermentativo pode ser otimizado valendo-se de inovações ainda não introduzidas. Daí dizer-se que a fermentação contínua não deve ser analisada como um elemento separado das atividades de pesquisa e desenvolvimento de tecnologias afins.

Como se vê, a engenharia genética e o melhoramento tradicional são largamente contemplados em grande parte das linhas de pesquisa. Da mesma forma, fica evidente a importância destas técnicas dentro do quadro de otimizações propostas. Senão vejamos:

A Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz (ESALQ) desenvolve pesquisas na área de melhoramento genético de leveduras, evitando obter cepas de indivíduos floculantes que serão empregados na fermentação alcoólica. A pesquisa, coordenada pelo Dr. Flávio Tavares, é feita em convênio com o grupo Zanini e com a Inter-Hude e baseia-se em técnicas de melhoramento genético por fusão de protoplastos e transformação. A grande utilidade do uso de leveduras floculantes encontra-se no fato de que sua aplicação implica em prescindir do uso de centrífugas nas usinas, reduzindo substancialmente os gastos de investimento em equipamentos. O projeto encontra-se em um estágio bastante avançado, porém não integralmente pronto para a adoção em escala industrial. Outros projetos são conduzidos sob a coordenação do Dr. Tavares, destacando-se:

- produção de leveduras amilolíticas (para fermentação direta do amido) que contenham o componente enzimático amiloglucosidase e, futuramente, clonagem de genes de bactérias e camundongos que expressem a síntese de α -amilase;
- produção de leveduras que proporcionem um maior rendimento alcoólico e que sejam tolerantes a temperaturas elevadas (39 a 41°C);
- obtenção de híbridos de leveduras para a fermentação de caldo-de-cana e de melaço.

Ainda na Universidade de São Paulo, no Instituto de Química, a equipe do Dr. Francisco Lara vem desenvolvendo o projeto GENEAL II que visa a obtenção de leveduras capazes de sintetizar α -amilase. O projeto baseia-se na técnica de *shoot gun* para síntese do gene *in vitro*, já tendo alcançado, até o presente momento, o mensageiro para α -amilase produzido a partir de levedura. Um dos obstáculos à concretização da pesquisa, vem a ser a dificuldade de caracterização da expressão do gene em *E. coli*, devido à presença de α -amilase no material genético original desta bactéria. Este projeto tem financiamento da STI e seu término está previsto para agosto de 1985, ficando os resultados, em caso de êxito, em escala de

laboratório até que a instituição mantenedora da pesquisa julgue por testar o *scale up*.

Nesta linha de pesquisa, há ainda os trabalhos desenvolvidos pela Dra. Ana Clara Schemberg Fracino, no mesmo Instituto. Na Universidade de Brasília o Dr. Spartacus tem conduzido pesquisas na colagem de genes de rato em leveduras, para fermentação de materiais amiláceos, já tendo obtido sucesso na expressão do gene, para a síntese de α -amilase pela levedura. Nesta mesma linha de pesquisa, entretanto com técnicas diferentes, a Dra. Cecília Lalouce tem buscado encontrar leveduras amilolíticas presentes em materiais residuais de feculárias. A Dra. Lalouce desenvolve suas pesquisas na Universidade Estadual Paulista no *Campus* de Araraquara.

No tocante à fermentação alcoólica de materiais celulósicos e sob a ótica de pesquisas relativas à microbiologia do processo, poucos grupos de pesquisa têm se dedicado ao assunto. Referimos aqui à possibilidade de desenvolver-se microrganismos, ou mais especificamente leveduras, que disponham de um aparato enzimático suficiente para sacarificar a celulose, levando, em seguida, à produção de etanol. Esta é uma linha de pesquisa onde, a exemplo da anterior, as técnicas de engenharia genética representam o grande aparato metodológico a se lançar mão. O único grupo de pesquisa contactado, que atua neste campo, foi o do Dr. Hansa El Dorry no Instituto de Química da USP. As pesquisas do Dr. Hansa baseiam-se na transferência de genes de *Trichoderma reesei* para *Sacharomices cerevisiae*. Numa primeira etapa, a equipe tem dirigido esforços à formação e um banco de genes e à busca de cepas de *T. reesei* que contenham os três componentes enzimáticos com o vigor máximo para degradação da celulose. Para tanto estão sendo feitos ensaios com bagaço de cana pré-tratados pelo método, *steam explosion*, em ação conjunta com a FTI de Lorena, sendo os recursos obtidos junto à FAPESP, UNIDO, Universidade de Munique e, posteriormente, à STI.

Deve-se aqui, antes de concluir a assertiva de que a componente microbiológica tem atraído a maior parte dos esforços de P & D em fermentação, abrir um parêntese para uma discussão acerca do uso de substratos alternativos para a produção do etanol, sob um ponto de vista que consideramos fundamental na ponderação de prioridades para o setor. Neste sentido, como já foi anteriormente abordado, consideramos de suma importância caminhar para o desenvolvimento de tecnologias que viabilizem o uso de materiais amiláceos e celulósicos, notadamente estes últimos por constituírem, em sua maioria, resíduos da atividade agropecuária, sendo portanto matéria-prima disponível e barata em relação às suas concorrentes. As técnicas até hoje mais desenvolvidas neste setor compõem

a hidrólise física, química e enzimática do substrato, havendo atualmente inúmeras usinas que se valem de resíduos celulósicos, ou ainda da madeira, para produzir etanol. No Brasil, as experiências realizadas encontram-se ainda em escala-piloto, tendo-se restringido ao uso do bagaço de cana e da madeira. A Fundação de Tecnologia Industrial construiu e operou, sob a coordenação do Dr. Carlos Coelho Carvalho Neto, uma planta-piloto para hidrólise ácida de bagaço de cana, tendo alcançado níveis de rendimento superior aos maiores descritos na literatura especializada (os melhores trabalhos são creditados aos soviéticos). A FTI tem-se especializado na pesquisa e desenvolvimento de tecnologia para substratos alternativos ao caldo-de-cana e ao melaço. Além da hidrólise ácida, vem sendo conduzidos trabalhos com hidrólise enzimática de materiais lignocelulósicos, utilizando, para tanto, bagaço pré-tratado pelo já referido método de *steam explosion*, que possibilita a recuperação de até 90% da celulose e empregando também enzimas comerciais obtidas junto à Biofarm S.A. (empresa vinculada à Biobrás de Montes Claros, MG). Segundo alguns técnicos entrevistados, um ponto de estrangulamento na condução dos ensaios tem sido justamente a qualidade ainda inferior das enzimas comerciais utilizadas. O processo de fermentação que se segue é o tradicional, utilizando fermento prensado para panificação. Outra linha de pesquisa da Fundação, refere-se ao aproveitamento dos subprodutos gerados no processo, como a lignina e a hemicelulose. Quanto à lignina, várias são suas aplicações, sendo que a FTI vem desenvolvendo pesquisas visando abarcar este largo espectro de usos. As principais aplicações estudadas são:

- produção de energia como coque metalúrgico;
- produção de lignossulfonados para aplicação com funções dispersantes adesivas e emulsificantes em múltiplos setores industriais;
- produção de agentes de quelação para fertilizantes foliares;
- produção de antioxidantes;
- carga de borracha como enchimento e reforçante para substituição de “negro de fumo”;
- produção de resinas de troca iônica para aplicação em tratamento de resíduos;
- uso na formulação de fertilizantes de liberação lenta;
- uso como eletrodo, escova de motor e lubrificante; e
- produção de grafite (ainda em estudo de viabilidade técnica).

O aproveitamento da lignina é um importante elo na tentativa de viabilizar economicamente o álcool de lignocelulósicos, pois reveste-se de extrema utilidade em diversos setores da indústria química. Algumas empresas, como a MELBAR Produtos de Lignina Ltda., já produzem vários derivados deste composto, usando como matéria-prima as lixívias negras geradas na fábrica de celulose sulfito da Com-

panhia Melhoramentos de São Paulo. O projeto de lingnossulfonados da FTI conta com o apoio da Universidade Federal de São Carlos e com financiamento da FIPEC.

A fermentação de pentosanas para a produção de álcool etílico vem a ser uma outra linha de investigação da FTI. O processo consiste na conversão dos oligômeros da hemicelulose a monômeros, notadamente a xilose que, convertida a xilulose, pode ser utilizada por leveduras fermentativas. Esta última etapa é realizada pela enzima xilulose-isomerase, podendo ser substituída pelo emprego de organismos que fermentem diretamente a xilose, como, por exemplo, o *P. etanophilus*. Entretanto o processo no estágio tecnológico em que se encontra é ainda antieconômico, devendo-se buscar, através da engenharia genética, organismos que fermentem eficiente e diretamente a xilose até etanol.

Ainda no campo do aproveitamento de lignocelulósicos para geração de etanol, as Indústrias Villares e a Universidade Estadual de Campinas, com financiamento da STI e da FINEP desenvolveram o processo Hidrocom de hidrólise ácida contínua que apresenta sensível melhora nos níveis de rendimento, em relação aos processos em batelada. O processo, segundo seus idealizadores, requer menor investimento e menor custo operacional, possibilitando, para uma usina de álcool de cana-de-açúcar, chegar a produzir até 10% a mais de álcool, a partir do bagaço excedente.

Além do bagaço, a madeira vem sendo cogitada como matéria-prima alternativa para geração de etanol. Neste compo, a COALBRA (Coque e Álcool do Brasil) vem operando, desde o início de 1984, uma planta de 30 mil litros de álcool/dia, utilizando-se, para tanto, do processo de hidrólise ácida da madeira, com tecnologia adquirida junto à URSS. Cabe aqui ressaltar que, à época da ida de técnicos da COALBRA para a URSS, tanto a FTI quanto a UNICAMP, já desenvolviam sua planta de hidrólise ácida de lignocelulósicos.

Por outro lado, os materiais amiláceos, como já foi anteriormente referido, enquadram-se entre as alternativas propostas de substituição de matéria-prima na indústria alcooleira. Dentre eles, surge a mandioca como o principal representante deste grupo. As pesquisas em torno do emprego da mandioca na fermentação alcoólica encontram-se em um estágio semelhante ao dos materiais lignocelulósicos, tendo, entretanto, como um obstáculo a ser transposto, um ainda insatisfatório nível de desenvolvimento da parte agrônômica do cultivo no campo. Quanto às pesquisas com sacarificação do amido em usinas alcooleiras ressaltam-se os trabalhos realizados na Usina da Petrobrás em Curvelo e na planta-piloto em operação na FTI em Lorena, sendo, esta última, operada em regime de fluxo contínuo.

Também o Instituto de Pesquisas e Estudos Industriais da Fundação de Ciências Aplicadas desenvolve, sob a coordenação do Dr. Haroldo Hiss, pesquisas em produção de etanol a partir de mandioca. Atualmente, o Dr. Hiss conduz pesquisas em um processo que se vale de uma forma não convencional de aquecimento, estando prestes a transpor o método para a escala industrial. O projeto conta com o apoio financeiro da FIPEC

Outros grupos de pesquisa estão engajados na busca de fontes alternativas de matérias-primas, como o sorgo sacarino e o babaçu.

A discussão que aqui se abre, e para a qual se faz este parêntese, refere-se não só à necessidade de incentivar a busca de materiais alternativos ao caldo-de-cana e ao melaço, *mas também de como viabilizar o uso destes materiais técnica e economicamente.*

Assim, a produção de etanol a partir de lignocelulósicos e de amiláceos encerra, na etapa de sacarificação, um problema tecnológico para o qual apresentam-se diversas opções. As mais estudadas até o presente momento são a hidrólise ácida e enzimática. *Para qualquer um destes processos ocorre, necessariamente, o acréscimo de pelo menos mais uma etapa na produção do etanol.* Este fato leva a um inevitável aumento dos custos de investimentos e operação dos sistemas, inviabilizando, por ora, sua adoção em larga escala. Se por um lado temos hoje o álcool de caldo-de-cana ou de melaço com custos de produção desfavoráveis, por outro lado os processos de hidrólise ácida ou enzimática são ainda mais desvantajosos para a fabricação de etanol. De fato, em estudo recente elaborado pelo Technical Research Center of Finland, afeto à viabilidade técnica e econômica da produção de álcool, a partir de materiais celulósicos nas Filipinas, fica claro serem estas técnicas insustentáveis do ponto de vista econômico.

Por outro lado, há uma conduta a ser adotada com relação ao tema (sempre tendo-se em conta a necessidade de diversificar os substratos fermentescíveis), que passa pela pesquisa em obtenção de *cepas de leveduras que possuam todo o aparato enzimático para desdobrar, ou amido ou celulose, até etanol.* Desta forma, recorreremos às investigações em andamento no país, que buscam tal objetivo, com intuito de pôr em pauta prioridades em P & D dentro deste tema. Não queremos aqui sugerir uma conduta, mas sim pôr em evidência um problema que mexe com a política agrícola do país (na medida em que propõe uma desaceleração da expansão da lavoura canavieira) e com a capacitação de pessoal científico na área de engenharia genética e do melhoramento tradicional de microrganismos.

Retornando agora à questão dos investimentos em P & D para o estudo da microbiologia etanólica, encontramos as pesquisas feitas

com *Zimomonas mobilis*, uma bactéria viável para substituir as tradicionais leveduras e que vem sendo estudada, principalmente, pela Universidade Federal de Viçosa e pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Este organismo além de fermentar mosto de hexose (como o caldo-de-cana e o melaço) tem aplicabilidade na transformação de pentoses, sendo portanto útil no aproveitamento da *hemicelulose*.

A questão da geração de resíduos tem sido alvo da atenção de pesquisadores, uma vez ser esta uma característica altamente desfavorável no processo industrial da síntese biológica do etanol.

O resíduo chamado vinhaça, vinhoto, restilo etc., gerado à proporção média de 12 litros para cada litro de álcool produzido, destaca-se como principal elemento de descarte destas indústrias, dada sua alta carga poluidora quando despejado nos cursos de água.

O incremento da produção de álcool no Brasil fará com que cresça consideravelmente o volume de vinhaça produzido. Para o fim da década de 80, prevê-se a produção de 140 bilhões de litros de vinhaça, caso não sejam modificadas as atuais técnicas de fermentação e destilação.

A forma mais usual e direta de se saber o potencial poluidor de um determinado efluente é dada pela medição de sua DBO ou DQO¹. A DQO₅²⁰ representa a fração orgânica do efluente decomponível em 5 dias e a 20°C; já a DQO indica a necessidade total de oxigênio para a decomposição de todo o material orgânico em estudo, sendo portanto um parâmetro mais confiável e seguro. Os valores numéricos são dados em mg de O₂ por litro de resíduo de composto.

Para exemplificar, tomemos uma usina de grande porte, que produz 1,3 milhão de litros de álcool/dia. Para uma vazão de 12 litros de vinhaça para cada litro de álcool produzindo, tem-se 15,6 milhões de litros de vinhaça/dia. Considerando-se uma DBO de 30.000 mg O₂ para esta vinhaça e considerando-se ainda que a DBO média do homem urbano é de 54.000 mg O₂/dia, *tem-se que esta usina polui o mesmo que uma cidade de 8,7 milhões de habitantes.*

O destino a ser dado aos resíduos das indústrias em questão deve atender a uma filosofia: que envolva principalmente o estudo das origens industriais dos efluentes, a fim de procurar minimizar o problema em sua origem. Em vista deste conceito, pode-se enumerar alguns requisitos:

1 DBO: Demanda Biológica de Oxigênio

DQD: Demanda Química de Oxigênio

- a) redução do volume das águas servidas na indústria;
 - por recirculação das águas,
 - por otimização dos processos;
- b) adotar circuitos abertos de circulação de águas apenas em destilarias de pequeno porte (até 120.000 ℓ/dia), além disto o rio deve ter de 60 a 70 vezes a vazão do despejo;
- c) não lançar o vinhoto, qualquer que seja a vazão do rio;
- d) localizar a fábrica o mais distante possível dos rios, pois embora dificulte a captação de água, facilitará o recalque de vinhaça para posterior distribuição no solo por irrigação.

A legislação prevê que para o lançamento de um efluente em um rio classe 2, suas características devam ser as seguintes:

- pH entre 5 e 9
- temperatura menor que 40°C
- materiais sedimentáveis menor que 1 ml/ℓ.h
- DBO₅²⁰ menor que 60 mg/ℓ.

Várias propostas têm sido apresentados no sentido de dar-se um destino, com retorno econômico ou não, à este efluente cujo volume cresce anualmente. As alternativas lançadas vieram, segundo as conveniências, solucionar a questão em muitos países produtores de açúcar e álcool. O assunto entretanto está longe de ser esgotado, com novas propostas surgindo dia-a-dia.

As principais vias para destinar-se o vinhoto estão relacionadas a seguir (segundo SHEEMAN & GRENFIELD, 1979; KISHORE E COLS., 1979).

- a) reciclagem: a vinhaça pode ser recirculada como diluidora do melão na proporção de 10% a 20%. Na França faz-se embebição da beterraba nos difusores com a vinhaça. Pode-se também adotar pré-fermentadores onde grande parte da vinhaça seria recirculada, conseguindo-se reduzir sua vazão de descarte a uma proporção de 1 litro de vinhaça por 1 de álcool produzido.
- b) evaporação e combustão: pode-se reduzir os grandes volumes do vinhoto através de sua evaporação e conseqüente concentração.

Evaporadores destinados a este fim são grandes consumidores de energia, tornando o processo praticamente inviável do ponto de vista econômico. Com o produto obtido deste processo pode-se conseguir uma ração animal de boa qualidade, bem como adubo de alto valor fertilizante. A combustão deste material com aproveitamento da energia gerada pode proporcionar algum retorno, embora longe de compensar o investimento e sua manutenção.

- c) produção de biomassa e de produtos bioquímicos: a utilização da vinhaça como mosto para produção de biomassa e de metabólitos de microrganismos que tenham valor comercial reveste-

se de um caráter paliativo, uma vez que não demandaria volumes suficientes que viessem solucionar o problema da disposição. O emprego mais significativo desta técnica tem sido na produção de leveduras para ração animal, dentre outros fins. Além destes, fungos, algas e certas bactérias vêm sendo cultivadas neste substrato.

- d) digestão anaeróbica: dada as vantagens oferecidas por este tipo de tratamento biológico, como menor custo operacional, produção de gás combustível (vantagens relativas aos processos aeróbicos), a digestão anaeróbica apresenta-se como uma opção à disposição do vinhoto. Entretanto, o processo esbarra em certos obstáculos que o inviabilizam, por ora, no tratamento de grandes volumes. Os altos tempos de residência hidráulica requeridos para obter-se significativas reduções de DQO, não permitem que se opte por digestores convencionais para tal fim. Desta forma, projetos de biorreatores vêm sendo desenvolvidos para tratar especialmente este tipo de resíduo. Modelos desenvolvidos na Holanda com biorreatores de fluxo ascendente, dotados de decantadores internos, vêm propiciando altos rendimentos operacionais.
- e) lagoas de estabilização: trata-se de um processo biológico sem grandes controles operacionais, onde lagos são formados para repressar a água de descarte. O efluente após permanecer por um determinado tempo represado tem seu potencial poluidor reduzido pela ação da população microbiana que ali se desenvolve. Três tipos de lagoas são utilizadas: aeróbicas, anaeróbicas e facultativas;
- f) fertirrigação: recentemente, certas usinas não mais consideram a vinhaça como um problema, mas sim como uma solução aos altos custos dos fertilizantes comerciais. A economia obtida da menor utilização destes insumos tem sido considerável, tornando seu potencial agrônômico extremamente atraente.

Os principais efeitos da aplicação do vinhoto ao solo são:

- Tendência a neutralização da acidez dos solos, pelas suas altas concentrações de cálcio e magnésio.
- Aumento da capacidade de retenção de água do solo.
- Aumento na capacidade de troca catiônica do solo.
- Incremento na atividade microbiana do solo.
- Incremento geral da fertilidade do solo.

Pode ser estabelecida uma comparação em termos quantitativos entre a vinhaça e formulações comerciais de adubos, segundo o Quadro 8.

Quadro 8. Equivalência de Vários Tipos de Vinhaça a Adubos Comerciais

Tipo de Vinhaça (m ³)	Adubo (kg)		
	uréia	super triplo	KC1
melaço	2,6	0,3	13,1
caldo	0,6	0,3	3,0
misto	1,6	0,2	7,6

A seguir, serão apresentados os principais casos de mudança tecnológica na produção de álcool, que vêm atualmente sendo implantados no país. Basicamente são propostas de técnicas de fermentação contínua, uso de difusores para extração do caldo-da-cana (técnica que não será aqui detalhada), alteração na destilação do vinho, diminuição do volume de vinhaça gerado e fermentação com mostos mais concentrados.

Primeiramente, enfocaremos o processo Biostil desenvolvido pela Codistil a partir de *know how* obtido junto à Alpha Laval da Suécia, cujo conceito repousa, basicamente, no emprego de fermentação contínua de mosto concentrado. A Codistil implantou em Pirassununga (SP) uma planta de 150.000 litros álcool/dia, capaz de gerar apenas um litro de vinhaça por litro de álcool. Para tanto, o processo prevê o emprego de xarope com 55 a 70% de açúcares fermentescíveis, obtido através de concentradores de caldo. Entra aqui a grande chave do processo, pois há que se utilizar uma levedura osmofílica (que resista às elevadas concentrações do mosto) para possibilitar a fermentação. O Biostil apresenta ainda a vantagem de ocupar um espaço menor para a destilaria, quando comparado com as destilarias tradicionais. Assim, o Biostil requer uma área cerca de 4 vezes menor para implantar uma destilaria de iguais características de uma convencional, além de instalar num tempo sensivelmente menor (56 dias para erguer uma destilaria de 150m³).

A cepa de levedura utilizada pelo Biostil, embora seja osmofílica, não é alcooltolerante, além de não ser floculante. Este último aspecto, aliás, é essencial para que se tenha introduzido uma cláusula contratual, quando da aquisição do *know how* que prevê o consumo de centrífugas fabricadas pela Alpha Laval, pela Codistil (a Alpha Laval é um dos maiores fabricantes de centrífugas para separação de leveduras).

Outros processos de fermentação contínua vêm sendo testados em escala-piloto na Usina da Barra (SP), com tecnologia alemã trazida pela Inter-Hude (uma associação da HOECHST com a Temag Eng^a).

Diferentemente do Biostil, a Inter-Hude utiliza leveduras floculantes no seu processo (trata-se de *S. uvarum* desenvolvida pela HOECHST). O modelo de fermentador é talvez o elemento mais inovador do processo, diferindo em muito dos modelos tradicionais por seu dimensionamento vertical de fluxo ascendente. Este reator foi concebido na Universidade de Stuttgart e tem a capacidade de gerar até 200 m³ de álcool/dia. Em palestra proferida pelo Dr. Ernst Niwerth foram enunciadas as seguintes vantagens do processo:

- flexibilidade no uso de matérias-primas;
- fermentação contínua em um estágio;
- controle do crescimento das leveduras;
- controle de infecções pela pasteurização do mosto;
- maior produtividade;
- eliminação das centrífugas;
- fácil adaptabilidade nas destilarias.

A usina Engenho Novo em Casemiro de Abreu (RJ) constitui-se num dos projetos mais interessantes do ponto de vista de inovações tecnológicas. Fundada em 1980 pela Phidias Administração e Participação Ltda. (Companhia Doca de Santos), em sociedade com a Scientia Engenharia de Sistemas, Desenvolvimento de Protótipos e Processos Ltda., tem requerida patente sobre um novo conceito em fermentação alcoólica contínua com baixa produção de vinhoto. O projeto foi inicialmente testado em bancada de laboratório (30 litros álcool/dia) em 1979, tendo passado para fase-piloto em 1982 e operado até setembro de 1983. As principais características do processo, são:

- extração do caldo por difusão acelerada em estágios intermitentes de compressão;
- unidade de concentração do caldo;
- unidade de fermentação contínua com retenção de leveduras;
- unidade de evaporação do álcool;
- unidade de destilação a vácuo;
- unidade de tratamento de vinhoto por digestão anaeróbica.

O processo visa obter 4 litros de vinhoto por litro de álcool e o sistema de retenção de leveduras no fermentador é ainda sigiloso. A usina Engenho Novo está sendo desenvolvida com capital totalmente nacional.

Em Conceição da Barra (ES), a usina Dysa vem operando um processo de fermentação contínua do tipo em série, com reciclagem de leveduras, produzindo 120 m³ de álcool/dia. A técnica não envolve maiores inovações e utiliza-se de caldo-de-cana tratado por peneiração e aquecimento a 105°C, tendo como inóculo o fermento de panificação tradicional. O rendimento fermentativo chega a 90% e o nível de contaminação é semelhante aos encontrados nos processos não contínuos.

A Zanini desenvolveu quatro novos sistemas de destilarias, dedicando a cada uma característica de otimização dirigida às especificidades operacionais que representam diversos gargalos tecnológicos das destilarias tradicionais. Assim, o primeiro modelo, chamado Zani-AT, está mais voltado para os problemas de incrustação nas bandejas do destilador, reduzindo-as e até eliminando, caso as recomendações de operação sejam seguidas à risca. O segundo modelo, Zani-Prevac, é destinado à extração de álcool de mandioca, uma vez que o processo é otimizado para baixa demanda energética (fator importante no caso da mandioca, dado ao fato de não haver geração de bagaço para queima). O terceiro modelo, chamado Zani-Covipres (SC-154), é orientado para redução dos volumes de vinhoto através de um sistema integrado de evaporação. O último modelo, batizado Zani-Vac (SC-156), opera com colunas inteiramente a vácuo, acolhendo todas as modificações dos sistemas anteriores e destina-se à produção de álcool hidratado, anidro-fino e extrafino.

Ao nível da pesquisa de laboratório, talvez o grupo que mais tenha realizado trabalhos na área de fermentação contínua seja a equipe que se formou a partir da iniciativa do Dr. Walter Borzani pelo tema. O Dr. Borzani foi o pioneiro das pesquisas em fermentação contínua no Brasil, nucleando o interesse de diversos pesquisadores, principalmente da EPUSP e do IPT. Também na ESALQ, muitos trabalhos vêm sendo conduzidos, porém não apenas em fermentação contínua, como também em processos descontínuos e semicontínuos.

Cabe aqui pôr em pauta um assunto que vem trazendo grande polêmica no meio e que diz respeito ao afã desencadeado *pela opção da fermentação alcoólica contínua em substituição aos processos não contínuos*. A este respeito, há manifesta controvérsia nos meios científicos e empresariais, onde alguns profissionais alertam para o fato de que pouco foi feito no sentido de otimizar os métodos não contínuos, não justificando portanto o abandono destas técnicas para lançar-se no desenvolvimento de novos processos. *As comparações, feitas entre os dois conceitos de fermentação, são ainda insuficientes para dar o embasamento teórico necessário que justifique a adoção imediata das técnicas de fluxo contínuo em detrimento das outras*. Deve-se, portanto, partir com maior rigor para um estudo comparativo tanto dos aspectos técnicos como econômicos, característicos de cada uma das opções atualmente sugeridas pelo setor público e privado. Acreditamos ser este um ponto crucial na atual fase de desenvolvimento científico e tecnológico que atravessa a tecnologia do álcool, devendo ser visto com maior cuidado para que não se incorra em um erro estratégico de conseqüências mais graves.

Um outro aspecto, o que remete à problemática da centralização da produção de álcool por grandes destilarias, tem sua importância

acentuada na medida em que é amplamente discutido quanto à sua validade dentro do contexto sócio-institucional brasileiro. Neste sentido, a discussão em torno de microdestilarias que atendam à demanda localizada de combustível líquido em certas regiões agrícolas, assume um papel fundamental na questão do álcool. Muitas iniciativas têm sido tomadas por parte de instituições de pesquisa e de cooperativas, no intento de contornar a atual crise energética. Entretanto, *há por parte do governo um claro desestímulo à construção de microdestilarias*, em favor de um crescente investimento nos grandes projetos.

A opção para pequenos agricultores, embora propalada por alguns, é absolutamente inviável do ponto de vista econômico, quando sugerida a nível da iniciativa individual. A solução parece ser a implantação de microusinas por *cooperativas de pequenos produtores*, como é o caso de agricultores de Piraju (SP) que instalaram uma unidade com o apoio da STI e sem o amparo financeiro do Proálcool. Na iniciativa privada, algumas empresas têm projetos específicos para a implantação de microdestilarias, como por exemplo a Engel, que em convênio com a FIPAI da USP, projetou uma planta de 120 m³. No plano público, há diversas plantas experimentais em operação, como é o caso do CNPAF da EMBRAPA de Goiás e da EPABA (Empresa de Pesquisa Agropecuária da Bahia). Em Ribeirão Preto foi instalada na UNAERP uma microusina em convênio com a MEPPAN Equipamentos Industriais Ltda., do grupo Zanini.

Este é um tema deveras polêmico para o qual não dedicaremos uma consideração mais profunda. Entretanto deve-se ressaltar que esta é uma questão relevante, mesmo quando se objetiva melhoramentos tecnológicos de processos fermentativos. Um exemplo claro refere-se ao uso de leveduras floculantes, que dispensaria o investimento em centrífugas, as quais, além de terem um custo por demais elevado, são superdimensionadas para microdestilarias.

4.3.2. Metano

O metano é um gás obtido pela fermentação de matéria orgânica, em condições de anaerobiose estrita e derivado de uma interação de microrganismos agindo concomitantemente. Normalmente são empregados materiais orgânicos grosseiros como o lixo e o lodo de esgoto. O gás formado desta decomposição é composto, além do metano, por dióxido de carbono (30 a 50%) e por quantidades traço de hidrogênio e gás sulfídrico, o que leva, em primeira instância, à necessidade de purificá-lo para uso como combustível.

A aplicação da digestão anaeróbica aos resíduos orgânicos industriais é relativamente recente, não tendo ainda alcançado um nível de viabilidade técnica que a torne prontamente exequível para operar com qualquer tipo de água residuária. Vários são os pontos de estrangulamento técnico. O maior, e do qual derivam muitos outros, é o problema do elevado tempo de residência hidráulica requerido. Assim, conforme o volume do efluente industrial gerado, o processo fica inviável, pois demandará digestores de volumes fantásticos e absolutamente antieconômicos.

No Brasil, os esforços de P & D que mais têm tido sucesso neste campo são aqueles dirigidos ao problema do vinhoto. Ultimamente tem-se apontado a digestão anaeróbica como uma opção à disposição deste resíduo, dado o baixo custo relativo aos outros processos de despoluição e dado à característica desejável de, a par do tratamento da carga poluidora, gerar o metano que poderá ser utilizado pela usina na geração de energia. Neste sentido o IPT é o órgão que mais pesquisas tem realizado, tendo operado um digestor de fluxo ascendente em Penedo (AL) e alcançado resultados bastante promissores para o futuro da técnica. O Instituto possui um grande corpo técnico atuando na área e conta com uma seção específica para otimização da digestão, além da integração com os pesquisadores da EPUSP. Também a CETESB em São Paulo desenvolve pesquisas na área de biodigestão e metanogênese, integrando-se aos dois grupos. No âmbito universitário, além da EPUSP, encontram-se os trabalhos desenvolvidos pela UNESP, *campus* de Botucatu e Jaboticabal; pela Universidade Federal de São Carlos (SP); pela UNICAMP; pela Universidade Federal de Viçosa; pela Escola de Química da UFRI e muitas outras.

Recentemente, o CNPAF da Embrapa de Goiás pôs em operação um digestor anaeróbico do tipo "Up Flow Sludge Blanket". Este digestor está sendo alimentado, em regime de fluxo contínuo, com o vinhoto gerado em uma microusina também instalada no CNPAF e que integram um programa de fontes alternativas de energia.

As principais linhas de pesquisa atualmente conduzidas nestes locais referem-se à otimização das variáveis de operação e controle e da concepção de novos modelos de reatores que possibilitam sua aplicação aos mais diversos tipos de efluentes industriais. No tocante à pesquisa da microbiologia da biodigestão, o progresso tem sido pequeno, em função da dificuldade de manipulação da população microbiana presente, notadamente das metanobactérias. As técnicas de isolamento destes organismos, embora não sejam sofisticadas, exigem uma prática muito acima daquela exigida para a manipulação da grande maioria dos microrganismos. O IPT, através da Dra. Clarita Peres e a CETESB através da Dra. Terezinha Martins, conduz

experimentos com bactérias metanogênicas. A otimização dos microrganismos envolvidos na metanogênese tem ainda que passar por um conhecimento mais detalhado das interações ocorrentes, para posteriormente pensar-se em utilizar organismos selecionados.

Quanto à aplicabilidade do metano para substituição de combustíveis líquidos e gasosos, seu desenvolvimento está ocorrendo principalmente junto às estações de tratamento de esgotos dos centros urbanos, bem como nos aterros sanitários destes centros. Nestes casos, dado o exagerado volume de matéria-prima disponível, está sendo possível instalar-se programas de aproveitamento do metano gerado para a movimentação de motores de ônibus coletivos, além de automóveis e caminhões do serviço público.

Em fevereiro de 1984 técnicos de companhias de saneamento de 18 Estados participaram de um seminário sobre administração básica de transportes, interessados em conhecer a tecnologia desenvolvida pela Companhia de Saneamento do Paraná de utilização de gás metano oriundo do tratamento de esgoto. Ainda em Curitiba, espera-se que 40% da frota de ônibus urbano seja futuramente movida a metano. No Rio de Janeiro, a CEDAE inaugurou uma estação de tratamento de esgoto, com produção de 600 a 700 m³ de gás/dia. A CEDAE espera ampliar o projeto e chegar a produzir 7.000 m³/dia de metano para substituir 7.000 litros de gasolina. O Governo Federal, por seu turno, através do Ministério dos Transportes e do Ministério das Minas e Energia, estabeleceu um plano de P & D para a utilização do gás metano como combustível.

Em São Paulo, onde a tecnologia de geração e uso do metano está mais desenvolvida, já há empresas privadas como a TECHNIT que oferecem projetos de instalação de usinas de produção de gás metano e fertilizantes a partir da digestão anaeróbica de lixo e lodo de esgoto. A TECHNIT baseou-se em tecnologia desenvolvida pelo IPT e pela USP. A Secretaria de Serviços e Obras de São Paulo e a COMGÁS assinarão contrato para compra de uma usina de gás no aterro sanitário de Sto. Amaro, com capacidade de fornecer 35 m³ de metano/hora. Até o final deste ano, espera-se que 10 ônibus estejam circulando na capital, movidos a gás metano.

A exemplo da TECHNIT, a Volkswagen tem demonstrado interesse na tecnologia, desenvolvendo motores capazes de utilizar o metano. O projeto foi conduzido em colaboração com a SANEPAR e permite que o veículo seja movido a álcool e a metano. Em agosto de 1984 a VW entregou à Superintendência de Tratamento e Disposição Final de Esgotos da SABESP, o primeiro caminhão movido a metano no país. Em Piracicaba, a BRASMETANO está vendendo projetos para obtenção e uso de metano no meio rural. Esta empresa desenvolveu tecnologia própria que contempla desde o estudo

das potencialidades de resíduos para geração de metano, até a conversão de motores de máquinas agrícolas, inclusive tratores. A BRAS-METANO desenvolveu ainda um modelo de compressor para acondicionar o metano em botijões (o metano, para liquefazer-se, necessita de 300 atm. de pressão, demandando grande consumo de energia para tal fim, desta forma pode-se comprimi-lo até 200 atm., consumindo bem menos energia, mas perdendo, por outro lado, em volume de gás/botijão), barateando sobremaneira os custos de um projeto.

4.4.

Outros Produtos Obtidos por Fermentação

Será aqui abordado, de maneira sucinta, as instalações públicas e privadas, bem como as universidades, que estão promovendo P & D na área de Química e correlatos obtidos por via fermentativa. Conforme assinalado anteriormente, a maior parte dos mercados de ácidos orgânicos, enzimas, solventes etc., está sob o domínio de grandes empresas multinacionais. Desde o início, com a chegada da Rhodia Indústrias Químicas e Têxteis S.A. (subsidiária da Rhone-Poulenc da França) no ano de 1920 e com a Bayer do Brasil Indústrias Químicas S.A. em 1921, a expansão da indústria química brasileira caracterizou-se por uma grande dependência de tecnologia externa. Foi na década de 70 que o setor experimentou seu período áureo de expansão, tendo uma taxa de crescimento média anual de 11% (FROST & SULLIVAN, 1981). Com relação às instituições de pesquisa, o desenvolvimento destes produtos por via fermentativa ficou restrito a iniciativas isoladas. Talvez o campo que atualmente tem despertado maior interesse por parte dos pesquisadores seja o de produção de enzimas, dado a crescente demanda destes catalisadores em diversos setores industriais e da própria pesquisa de base, como é o caso da engenharia genética e as enzimas de restrição requeridas. O mercado de enzimas no Brasil, segundo o relatório FROST & SULLIVAN, será de 10 milhões de dólares/1984, sendo 80% adquirido por importações (cabe aqui destacar que as principais indústrias produtoras de enzimas no país são a Novo Industri, a Miles Laboratories, e Pfizer, a Bioferm e o Laboratório Okochi). Os maiores mercados para enzimas são a indústria de alimentos (principalmente para fabricação de queijos), e mais recentemente, a indústria alcooleira. Como aqui não estamos enfocando a produção de alimentos, restam as pesquisas com obtenção de enzimas diastáticas e celulolíticas, usadas na fermentação etanólica. Neste campo, além daquilo já relatado no item anterior, a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP dedica-se à pesquisa em obtenção, extração e uso de carboidrases, notadamente de invertase, a partir da fermentação em meio de melão de cana-de-açúcar.

Quanto à produção de solventes orgânicos, tomaremos o caso da fermentação acetobutanólica que vem sendo pesquisada na FTI de Lorena. A produção biológica de n-butanol e acetona é realizada pela ação fermentativa do *Clostridium acetobutanicum*, cultivado normalmente em meio de melaço ou de material amiláceo. O trabalho conduzido pela FTI visa obter uma mistura de butanol-acetona-etanol, na proporção de 6-3-1, com o intuito de aplicá-lo como combustível, pois, segundo pesquisa realizada pelo IME, a adição de 20% desta mistura em óleo diesel resulta em diminuição do consumo e melhoria no rendimento térmico dos motores testados em até 7%. Entretanto o sucesso da produção biológica destes produtos tem sido obstado pelo fato do *C. acetobutanicum* não tolerar concentrações de n-butanol e acetona maiores que 3% no mosto. Pode-se deduzir que o processo de purificação final destes produtos é por demais oneroso, uma vez que o vinho com baixa concentração, demanda grande consumo de energia na etapa de destilação. Duas são as opções sugeridas para contornar o problema: uma que remete à necessidade do melhoramento genético do microrganismo quanto a sua resistência ao butanol e a outra, que vem sendo pesquisada, baseia-se no princípio de separação de fases. Esta última opção possibilita, pela adição de dois polissacarídeos, a separação do meio de cultura em duas fases distintas, onde em apenas uma destas situar-se-ão os organismos em cultivo. Tais produtos são a Dextrana e o Polietileno glicol. Desta forma, enquanto as bactérias estão retidas no fundo do reator pela ação da Dextrana, seus metabólitos difundem-se para cima, podendo ser retirados antes que se alcance um nível tóxico de concentração no meio. Assim, pode-se operar em regime de fluxo contínuo, obtendo-se um rendimento maior que o normalmente encontrado.

Industrialmente há apenas uma firma no Brasil que produz acetona e butanol pelo processo biológico fermentativo. Tal é a Victor Sense S/A em Conceição do Macabu (RJ).

No tocante à pesquisa e desenvolvimento em ácidos orgânicos, a ESALQ e o Instituto Mauá de Tecnologia vêm investindo na produção de ácidos cítricos e lático. O Dr. João Lúcio de Azevedo da ESALQ trabalha no melhoramento genético de *Aspergillus niger* para obtenção de ácido cítrico. No IMT, o Dr. Walter Borzani realiza trabalhos com produção de ácido lático.

Na produção de biopolímeros, notadamente aqueles empregados na extração de petróleo, destacam-se os trabalhos realizados pelo Dr. Wanderlei Perez Canhos na UNICAMP, que pesquisa a produção de goma xantana e aqueles conduzidos pelo FTI, onde o Dr. Aloisio busca obter polímeros outros que a goma xantana que, embora tenham a mesma aplicação, apresentam maior termo-resistência. Tais

polímeros, gerados por organismos do gênero *Alkaligenes*, não são ainda produzidos industrialmente, tendo, entretanto, grandes possibilidades de produção comercial pelas suas características superiores às gomas xantânicas.

Evidentemente, o assunto não se esgota aqui, havendo muito mais o que mapear e discutir quanto aos produtos e processos fermentativos, seus agentes na pesquisa e na indústria, sua importância econômica e seus impactos sociais, tecnológicos e ambientais. Não obstante, acreditamos ter transmitido, de maneira resumida, a relevância de que se reveste tal área dentro da biotecnologia e dentro do contexto científico e tecnológico como um todo. Assim é que, desde a aplicação de biodigestores no meio rural, até a manipulação de microrganismos geneticamente modificados para a síntese de uma dada enzima, encontram-se os processos fermentativos como as técnicas centrais de viabilização destes objetivos.

O Brasil, pelo seu inegável potencial, como região geoclimática que é, de virtual produtor de biomassa em quantidade e qualidade raramente encontradas no globo, *tem às mãos uma real oportunidade para capacitar-se na produção de algumas centenas de produtos da maior importância para uma autonomia desejável no setor*, caso tome uma atitude madura frente ao novo conhecimento científico e tecnológico que ora se anuncia. Como procuramos deixar claro, os processos fermentativos convergem para si uma gama de técnicas outras, básicas ou auxiliares, que ampliam em muito o quadro tecnológico abordável neste assunto. Entretanto, para contemplar a biotecnologia da forma mais ampla possível (e assim poder antever à meta de capacitação nacional), há que se investir não em um programa de "Fermentações" mas sim em algo um tanto mais completo, procurando desenvolver-se técnicas básicas ao progresso da biotecnologia.

Como conclusão deste trabalho, não procuraremos aqui relacionar todas as prioridades de pesquisa na área de fermentações, haja visto ser este um papel destinado a um grupo multidisciplinar de profissionais, reunidos com a preocupação central de formular as estratégias pertinentes. De outro lado, tomar aquela atitude seria, no mínimo, redundante frente ao que já vem sendo feito tanto a nível de Governo Federal como Estadual e até Municipal. O que acreditamos ser de fundamental importância para a viabilização das propostas formuladas pelos mais variados grupos, remete à necessidade de uma maior integração destes; com vistas à proposição de estratégias de P & D as mais amplas possíveis, dentro de um cenário desenvolvimentista desejável. Desta forma, acreditamos poder apresentar uma proposta conjunta com a influência e o conteúdo necessários à sua concretização dentro do contexto político, social e econômico brasileiro.

O momento atual transcende a etapa de reflexão, devendo-se passar à ação imediata, caso não se pretenda, mais uma vez, ficar à reboque das tecnologias desenvolvidas nos países centrais.

Literatura Citada

- ADLER, R. G. Biotechnology as an intellectual property. *Science*, 224. 1984: 357-63.
- AHARONOWITZ, Y. & COHEN, G. Producción microbiológica de fármacos. *Scientific American* (62), 1981: 78-93.
- AQUARONE, E. & FREY, K.G. Obtenção de lipídeos por microrganismos. In AQUARONE; LIMA; e BORZANI. *Biotecnologia — Alimentos e Bebidas Produzidas por Fermentação*. Ed. Edgard Blücher Ltda., 1983, 227 p.
- CASSIOLATO, J.E. Notas sobre o Desenvolvimento em Biotecnologia e seus Impactos na Estrutura Industrial Brasileira. DEPE/UNICAMP, 1983.
- CAVETT, J. J. & WOODROW, M. N. A rapid method for determining degradation of plasticised PVC by microorganisms. *Proc. First Int. Biodeterior Symp.*, 1968: 162-9.
- DE LA TORRE, I. & GOMA, G. Characterization of anaerobic microbial culture with high acidogenic activity. *Biotechnology and Bioengineering*. 1981, XXIII: 185-99.
- DEMAIN, A.L. & SOLOMON, N.A. Microbiologia industrial. *Scientific American*, (62) 1981: 10-21.
- DUARTE, J. I Seminário Franco-Brasileiro: Biotecnologias e Desenvolvimento. Instituto de Relações Internacionais, PUC-RJ. Rio de Janeiro, 25 a 27 de junho de 1984.
- EVELIGH, D.E. Elaboración microbiológica de productos químicos industriales. *Scientific American*, (62) 1981: 94-105.
- FAST — Technological forecasting for downstream processing in biotechnology-Phase I — Intermediate forecast report. Commission of the European Communities. Series FAST (6), 1982.
- FROST & SULLIVAN. *Fermentation industry product markets in the U.S. Canadá and Brazil*. October 1981, Frost & Sullivan, Inc.
- FURTADO, J. S. Patentes em biotecnologia: capacitar-se ou perecer. *Ciência e Cultura*, 36 (5), 1984: 779-85.
- GADEN Jr. E. L. Métodos de producción en microbiologia industrial. *Scientific American*, (62), 1981: 106-17.
- KHAN, A. W. & VAN DEN BERG, L. Cellulose production by the anaerobic digestion process. *Biotechnology and Bioengineering Symp.* (11) 1981: 325-31.
- KISHORE, K. e cols. Utilization of distillery waste. *Chemical Age of India*. 30 (9) 1979: 823-26.
- KLAUSMEIER, R. E. & JAMISON, E. I. A rapid method for estimation of microbial degradation of plastics. *Dev. Ind. Microbiol.*, 14 1972: 258-63.
- KOSARIC e cols. "Ethanol Fermentation." In: *Biotechnology*, vol. 3. H. J. Rehm and G. Reed. Ed. — Verlag Chemie, Weinheim. 1983.
- MARSTRAND, P. K. Patterns of change in biotechnology, *SPRU, occasional paper series*, (15). Sci. Policy Res. Unit, Univ. Sussex, 1981, 67 p.
- MIER, A. I. S. *Biotecnologia Internacional — Situación y Políticas Nacionales*. Vol. I V Centenario-Madrid-España, 1983, 194 p.
- OTA — Office of Thecnology Assesment. *Commercial Biothechnology — An International Analysis*. O.T.A. — C.U.S., 1984, 611 p.

- PENHA, A. M. "Fabricação de Soros e Vacinas." In: AQUARONE; BORZANI; e LIMA. *Biotecnologia — Tópicos de Microbiologia Industrial*. Ed. Edgard Blücher Ltda, 1975, 231 p.
- PROGRAMA NACIONAL de Biotecnologia — Documento Setorial de Biotecnologia do PADCT. Brasília, 1984, 190 p.
- ROSE, A. H. Producción microbiológica de alimentos y bebidas. *Scientific American*, (62) 1981: 66-77.
- SHARPE, A. N. & WOODROW, M. N.. A rapid test for biodegradability of PVC film by pseudomonads. *J. Appl. Bacteriol.*, 34 1971: 477-83.
- SHEEHAN, G. J. & GEENFIELD, P. F. Utilisation, treatment and disposal of distillery wastewater. *Water Research* 14, 1979: 257-77
- SORJ, B. e cols. Dossier: Biotecnologias no Brasil. Informe preliminar apresentado à CET/APJ/CNPq, 1983, 167 p.