

Contribuição da FUNED para a produção de soros antivenenos e antitóxicos no Brasil

Roberta Márcia Marques dos Santos ¹

Resumo

O artigo apresenta um breve relato da situação dos acidentes por animais venenosos e produção de antivenenos. Destaca a produção de soros antiofídicos e antitóxicos da FUNED, que foi iniciada juntamente com a sua fundação. Enfatiza a relevante contribuição da FUNED para a auto-suficiência de um produto estratégico e a manutenção de um programa bem sucedido do Ministério da Saúde, o Programa Nacional de Imunizações, que garante, gratuitamente, um produto de qualidade a pacientes em todo o território nacional.

Palavras-chave

Produção de imunobiológicos, Fundação Ezequiel Dias, venenos, antivenenos, soros antiofídicos.

FUNED contribution to a production of anti-venomous and anti-toxic serum Brazil

Abstract

This paper shows a brief report on the situation of the accidents caused by venomous animals and production of anti-venom. It pinpoints the production of anti-ophidic and anti-toxic serum of FUNED, which started when the institution was funded. This paper stresses the crucial contribution of FUNED to the self-production of a strategic product and to the maintenance of a successful program of the Health Ministry, The National Program of Immunizations, which ensures, totally free, a good quality product to patients throughout the country.

Key-Words

Immunobiologic production, Ezequiel Dias Foundation, venoms, anti-venoms, anti-ophidic serum.

¹ Farmacêutica, doutora em Ciências, bioquímica, responsável pelo Serviço de Produção de Imunobiológicos da Fundação Ezequiel Dias. e-mail: roberta@funed.mg.gov.br

Introdução

Envenenamentos causados por acidentes com animais representam um relevante problema de saúde pública ao redor do mundo, particularmente em países tropicais e subtropicais (GUTIERREZ *et al.*, 2006). Apesar da tentativa de obtenção de dados que correspondam à realidade quanto aos acidentes com animais peçonhentos, acredita-se que, na maioria dos países, se tenha uma subestimação do número de notificações. No caso de picadas de serpentes, acredita-se que mais de 5 milhões de casos ocorram por ano, com uma estimativa de mortalidade entre 50.000 a 100.000 por ano em todo o mundo (GUTIERREZ *et al.*, 2003; GUTIERREZ *et al.*, 2006, THEASKSTON *et al.*, 2003).

É importante salientar que, nos casos de envenenamento por picadas de serpentes de determinados gêneros, além da taxa de mortalidade, se deve considerar a morbidade. Isso é devido ao fato de que vários sobreviventes apresentam problemas crônicos, incluindo amputações físicas, ulcerações crônicas, osteomielites com transformação maligna, falência renal crônica, insuficiência adrenal e seqüelas neurológicas decorrentes de trombose e hemorragias intracranianas (THEASKSTON *et al.*, 2003).

O único tratamento disponível e comprovadamente eficaz para os casos de envenenamento é a soroterapia, processo desenvolvido ainda no final do século XIX. Antes do advento da terapia com antivenenos, acidentes fatais, causados por certas espécies de serpentes, como, por exemplo, as cascavéis tropicais, eram relatados como superiores a 50%. Com os antivenenos, esse número foi reduzido para menos de 5% (CHIPPAUX, GOYFFON, 1998; THEASKSTON *et al.*, 2003).

A grande diversidade imunológica dos venenos de serpentes explica porque a eficácia dos antivenenos é geralmente restrita a um

espectro biológico e geográfico (GUTIERREZ *et al.*, 2006), tornando, portanto, os soros antivenenos produtos estratégicos de cada país ou região.

Apesar de os antivenenos serem produzidos por vários laboratórios em todos os continentes, acidentes por envenenamento por picadas de serpentes, causando mortalidade e morbidade, ainda têm um grande impacto nos sistemas de saúde, especialmente na África, Ásia, Oceania e América Latina, e têm sido considerados como pertencentes à categoria das enfermidades negligenciadas pelas autoridades (THEASKSTON *et al.*, 2003; GUTIERREZ *et al.*, 2006).

O Brasil ocupa um papel de destaque entre os países da América latina, possuindo um programa bem-sucedido do Ministério da Saúde, o Programa Nacional de Imunizações, que garante, gratuitamente, um produto de qualidade a pacientes em todo o território nacional. O presente artigo destaca a produção de soros antiofídicos e antitóxicos da FUNED e a importância da contribuição desta para a auto-suficiência de um produto estratégico.

A produção de antivenenos no Brasil

No Brasil, a produção de soros antivenenos iniciou-se em 1901 com Vital Brazil, no Instituto Serumtherapico do Estado de São Paulo, atual Instituto Butantan. Naquela ocasião, a letalidade dos acidentes ofídicos era estimada em 25% dos casos, proporção essa que, já em 1906, mostrava redução de mais de 50% dos casos de morte, em virtude da utilização do soro (ROSENFELD, 1969, CARDOSO *et al.*, 2003). Em 1907, iniciou-se a produção de antivenenos em Belo Horizonte pela Fundação Ezequiel Dias (Funed) e em 1919 pelo Instituto Vital Brazil, no Rio de Janeiro.

Em 1973, foi criado o Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, mas até 1985, os soros antiofídicos para uso humano não faziam

O Brasil ocupa um papel de destaque entre os países da América latina, possuindo um programa bem-sucedido do Ministério da Saúde, o Programa Nacional de Imunizações, que garante, gratuitamente, um produto de qualidade a pacientes em todo o território nacional.

parte desse programa. Nessa época, além dos laboratórios oficiais (Funed, Instituto Butantan e Vital Brazil), a Syntex do Brasil, um laboratório privado, também produzia os antivenenos no País. Parte da produção era adquirida e distribuída aos órgãos governamentais do setor de saúde pela Central de Medicamentos, ficando aos produtores a tarefa de comercialização do restante da produção. Quando o laboratório privado, principal responsável pela produção de soros antivenenos, desativou a área de produção de biológicos em 1983, o setor entrou em crise. À época, os três laboratórios oficiais não apresentavam condições técnico-operacionais para atender a demanda nacional. O Ministério da Saúde então, em 1986, criou um programa emergencial para atendimento dos acidentes com animais venenosos. Com o objetivo de estabelecer os mecanismos técnico-administrativos para o controle de acidentes ofídicos no território nacional, tomou uma série de medidas, nomeando uma coordenação e criando grupos de trabalho. Como fruto desse empenho, houve uma sensível diminuição nas taxas de letalidade por envenenamento ofídico, que, segundo dados do Ministério da Saúde, se reduziram de um patamar de cerca de 250 óbitos por ano no pe-

ríodo anterior a 1986 para os atuais 110 óbitos por ano (CARDOSO *et al.*, 2003).

Hoje todo o processo de aquisição e distribuição de soros heterólogos é coordenado pelo Ministério da Saúde por intermédio de dois órgãos, a Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações e a Gerência Técnica de Acidentes por Animais Peçonhentos. O primeiro organiza a logística de distribuição, transporte e conservação dos imunobiológicos, e o segundo é responsável pelo planejamento da distribuição qualitativa e quantitativa, considerando o perfil epidemiológico dos acidentes.

A cada ano, o Ministério da Saúde define a necessidade de soros para o ano seguinte e reúne-se com os produtores para distribuição das cotas de produção, levando em consideração a capacidade produtora de cada laboratório. Um cronograma de entrega de soros é estabelecido entre os soroprodutores e o Ministério da Saúde, que, por sua vez, distribui os soros antivenenos gratuitamente por todo o território nacional. Atualmente são produzidos 12 tipos de soros heterólogos (QUADRO 1) pelos laboratórios oficiais – a FUNED, o Instituto Butantan, o Instituto Vital Brazil e o Centro de Pesquisa em Produtos Imunobiológicos (CPPI) no Paraná, fundado em 1987.

Quadro 1 – Tipos de soros produzidos no Brasil e sua indicação

Soros Hiperimunes	
Tipo de soro	Indicação
Antibotrópico	Acidentes com serpentes do gênero <i>Bothrops</i> (jararacas): <i>Bothrops jararaca</i> , <i>Bothrops jararacussu</i> , <i>Bothrops alternatus</i> , <i>Bothrops moojeni</i> , <i>Bothrops neuwvidii</i> .
Anticrotálico	Acidentes com serpentes do gênero <i>Crotalus</i> (casca-vel): <i>Crotalus durissus</i>
Antielaídico	Acidentes com serpentes do gênero <i>Micrurus</i> (corais verdadeiras)
Antibotrópico-Laquético	Acidentes com serpentes dos gêneros <i>Bothrops</i> (jararacas) ou <i>Lachesis</i> (surucucu)
Antibotrópico-Crotálico	Acidentes com serpentes dos gêneros <i>Bothrops</i> ou <i>Crotalus</i>

Quadro 1 – Tipos de soros produzidos no Brasil e sua indicação (*continuação*)

Soros Hiperimunes	
Tipo de soro	Indicação
Antiescorpiônico	Acidentes com escorpiões do gênero <i>Tityus</i>
Antiloxocélico	Acidentes causados pela aranha <i>Loxoceles</i>
Antiaracnídico	Acidentes por escorpiões e ou aranhas
Antilonômico	Acidentes causados pela lagarta <i>Lonomia</i>
Antitetânico	Acidentes com risco de contaminação pelo bacilo <i>Clostridium tetani</i> produtor da toxina tetânica
Antibolulínico	Contaminação pelo bacilo <i>Clostridium botulinum</i> produtor das toxinas botulínicas
Anti-Rábico	Indicado, principalmente em casos de ferimentos graves provocados pela mordedura de animal suspeito de ter contraído raiva

Segundo dados do Ministério da Saúde, em 2005, foram registrados, no Brasil, 95.891 casos de acidentes por animais venenosos. Destes, 29,5% foram devido a ofidismo, 37,3% ao escorpionismo, 20,3% a araneísmo e o restante causado por envenenamentos por acidentes com peixes, abelhas, lagartas e outros animais. Portanto, para cada 100.000 habitantes, foram registrados 15 casos de ofidismo e 16 de escorpionismo. A taxa de óbitos para o ofidismo foi de 0,39% (111 casos) e, para o escorpionismo, de 0,14% (49 casos) (informação verbal¹). Esses números são bastante animadores quando comparados com certas regiões do Nepal, onde há relatos de 162 casos de óbito para cada 100.000 habitantes por ano (SHARMA, *et al.*, 2004 citado por GUTIERREZ *et al.*, 2006).

A FUNED

O desenvolvimento e produção de soros antivenenos na FUNED, iniciou-se juntamente com sua fundação há quase 100 anos (GOMES, 2003). Na década de 1980, com a suspensão da produção de soros antivenenos pelo produtor privado, responsável por grande parte do abastecimento nacional, os

laboratórios públicos foram reestruturados com o objetivo de se tornarem capazes de suprir a demanda do País. Nessa época, a FUNED obteve recursos do Ministério da Saúde e do PADCT (Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico), os quais permitiram a implantação de uma nova planta de produção de soros e de uma estrutura de apoio composta por biotério, serpentário e fazenda para manutenção dos equinos e produção de plasma, estruturando, então, a Divisão de Produção de Imunobiológicos. A produção da FUNED passou de cerca de 30.000 ampolas em 1985 para mais de 160.000 em 1987 (FREITAS, 2003).

Atualmente a Divisão de Produção de Imunobiológicos conta com cinco serviços. O Serviço de Biotério é responsável pela produção de cerca de 5.500 camundongos *swiss* por mês, utilizados nos testes de atividade biológica dos soros e na alimentação das serpentes, além de atender à demanda de outras diretorias da instituição. Há o Serviço de Animais Peçonhentos é responsável pela criação de serpentes e escorpiões, e preparação dos antígenos utilizados tanto na imunização de equinos quanto no controle da qualidade

¹ Dados apresentados pela Dra. Fan Hui Wen na oficina de trabalho “Diagnóstico e Melhoramento da Situação da Produção de Antivenenos nos Laboratórios da Iberoamérica”, realizada no Instituto Butantan (São Paulo) – 12 de junho de 2006.

dos soros. Conta atualmente com cerca de 29 espécies. O Serviço de Fazenda Experimental, localizado no município de Betim, onde são mantidos, dentro de todas as condições de saúde, 100 eqüinos utilizados no processo de produção de plasma hiperimune. O Serviço de Desenvolvimento Biotecnológico realiza pesquisas relacionadas com toda a cadeia produtiva, desde os venenos animais aos soros hiperimunes, e realiza ensaios para monitoramento do processo de produção de soros. O Serviço de Produção de

Imunobiológicos é responsável pelo processamento do plasma para obtenção dos soros.

Nos últimos anos a FUNED vem aumentando a sua produção (Fig. 1), chegando, em 2005, a responder por 42% da demanda de produção de soros antivenenos do Brasil (Fig. 2). Tem, em sua linha de produção, oito tipos de soros hiperimunes: Antibotrópico, Anticrotálico, Antibotrópico-Crotálico, Antibotrópico-Laquético, Antielapídico, Antiescorpiônico, Antitetânico e Anti-Rábico.

Figura 1 – Produção de soros hiperimunes pela FUNED

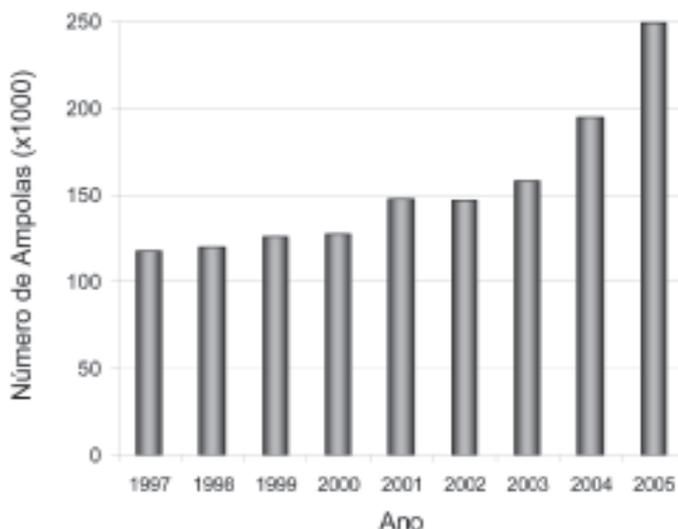
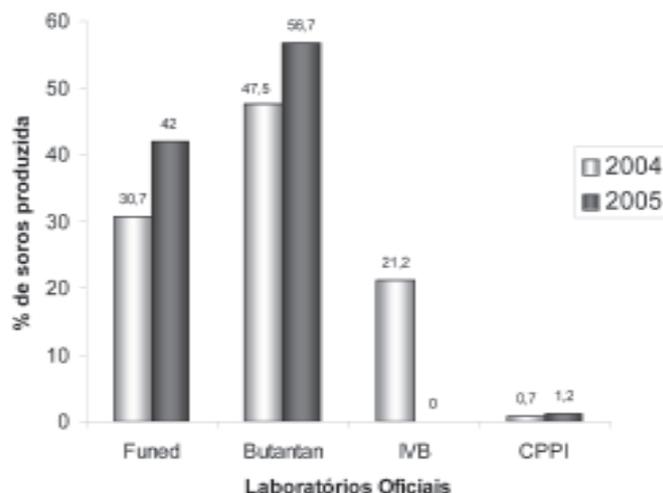


Figura 2 – Proporção de fornecimento de soros antivenenos ao Ministério da Saúde nos anos de 2004 e 2005 pelos Laboratórios oficiais²

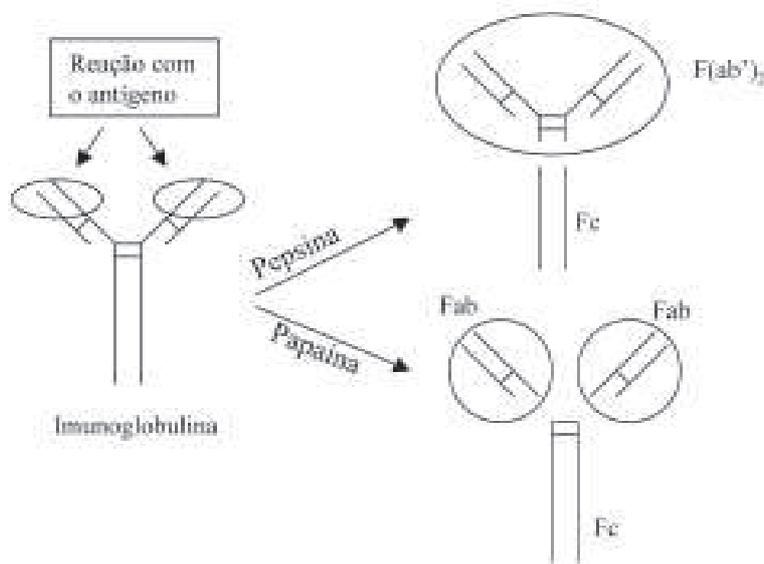


² Dados apresentados pela Dra. Fan Hui Wen na oficina de trabalho “Diagnóstico e Melhoramento da Situação da Produção de Antivenenos nos Laboratórios da Ibero-América”, realizada no Instituto Butantan (São Paulo) – 12 de junho de 2006.

Os soros hiperimunes são produzidos por meio da imunização de animais. A maioria dos laboratórios do mundo utiliza eqüinos, embora alguns usem ovelhas (GUTIERREZ *et al.*, 2006). Estes soros podem conter as imunoglobulinas íntegras ou seus fragmentos, $F(ab')_2$ ou Fab, obtidos por tratamento enzimático com pepsina ou papaína, respectivamente (Fig. 3). Na

Funed, assim como nos demais laboratórios oficiais do Brasil, os soros são produzidos em cavalos e compostos pela porção $F(ab')_2$ das imunoglobulinas. Além do tratamento enzimático com a pepsina, o plasma obtido dos cavalos imunizados passa por processos de termocoagulação, precipitações com sulfato de amônio, diafiltração e filtrações clarificantes e esterelizantes.

Figura 3 – Representação esquemática da molécula de imunoglobulina e os fragmentos gerados após clivagem enzimática com pepsina e papaína



Conclusão

Atualmente o Brasil é auto-suficiente na produção de soros heterólogos, mas essa não é a situação da maioria dos países ibero-americanos. Em junho de 2006, a FUNED participou da oficina de trabalho “Diagnóstico e Melhoramento da Situação da Produção de Antivenenos nos Laboratórios da Ibero-América” financiada pelo Programa CYTED (Programa Ibero-Americano de Ciência e Tecnologia para o Desenvolvimento), realizado no Instituto Butantan (São Paulo). Na oportunidade, foi apresentada a situação da produção e abastecimento de antivenenos no Brasil, Costa Rica, Peru,

Bolívia, Colômbia e Uruguai. Concluiu-se que há um quadro bastante heterogêneo nessa região do continente, com países como Brasil e Costa Rica apresentando uma situação mais bem estruturada que os demais. O Brasil encontra-se em situação privilegiada, possuindo um sistema de planejamento, produção e distribuição eficiente, totalmente coordenado pelo Sistema Público de Saúde. Em muitos países da América do Sul, a produção é incipiente, e não há uma articulação do Estado para garantir a toda a população o direito ao tratamento adequado.

Certa da importância da produção de soros heterólogos como um item estratégico para o País e participando

dos programas de assistência do Ministério da Saúde, a Funed tem buscado atender a essa demanda com produtos de qualidade. As melhorias que vêm sendo consolidadas na Instituição, está a implantação de uma nova planta de produção, mais moderna e totalmente adequada às Boas Práticas de Fabricação preconizadas pela legislação vigente, e a aquisição de novos equipamentos, o que permitirá o aumento da produtividade.

Com excelente histórico de produção, a FUNED tem consciência de que avanços tecnológicos são necessários não só para atender a legislação, mas também para continuar oferecendo produtos de qualidade e cada vez mais seguros. Assim, pretende continuar escrevendo sua história de quase um século de produção de antivenenos, contribuindo para salvar a vida de vítimas de acidentes com animais peçonhentos.

Referências

CARDOSO, J. L. *et al.* *Animais peçonhentos no Brasil: Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier - FAPESP, 2003. p. 3-5, 367-393.

CHIPPAUX, J.-P.; GOYFFON, M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. *Toxicon*. v. 36, n. 6, p. 823-846, 1998.

FREITAS, T. V. Diretoria de Pesquisa e Desenvolvimento da Fundação Ezequiel Dias: duas décadas fazendo história e produzindo conhecimento. *Revista Mineira de Saúde Pública*: n. 2, 2003, p. 25-39.

GOMES, C. A. P. Resgatando sua memória, FUNED caminha rumo ao futuro. *Revista Mineira de Saúde Pública*. n. 2, 2003, p. 15-18,.

GUTIERREZ, J. M.; THEAKSTON, R. D. G.; WARRELL, D. A. Confronting the neglected problem of snake bite envenoming: the need for a global partnership. *Plos Medicine*. v. 3, n. 6, p. 1-5, 2006.

GUTIERREZ, J. M.; LÉON, G.; LOMONTE, B. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic relationships of immunoglobulin therapy for envenomation. *Clinical pharmacokinetics*. v. 42, n. 8, 2003, p. 721-741.

ROSENFELD, G. Vital Brazil. *Memórias do Instituto Butantan*: v. 34, 1969, p. 10-16.

SHARMA, S. K. *et al.* Impact of snake bites and determinants of fatal outcomes in southeastern Nepal. *Am J. Trop. Med. Hyg*: v. 71, p. 234-238, 2004. *apud* GUTIERREZ, J. M.; THEAKSTON, R. D. G.; WARRELL, D. A. Confronting the neglected problem of snake bite envenoming: the need for a global partnership. *Plos Medicine*: v. 3, n. 6, 2006, p. 1-5.

THEAKSTON, R. D. G.; WARRELL, D. A.; GRIFFITHS, E. Report of a WHO workshop on the standardization and control of antivenoms. *Toxicon*: v. 41, 2003, p. 541-557.