

Contribuição do Exército Brasileiro na produção de soros antivenenos

*Elaine Cristina de Freitas Oliveira**

Introdução

Os acidentes com animais peçonhentos, em especial os causados por serpentes, constituem um problema de saúde pública, sobretudo nos países das regiões tropicais e subtropicais, quer pela quantidade ou gravidade de muitos deles (QUEIROZ, 2005).

A utilização de soroterapia para o tratamento de acidentes por animais peçonhentos data das últimas décadas do século XIX, e a produção de soros antitoxinas animais ainda é baseada nos métodos originalmente descritos por Vital Brazil. A soroterapia foi, desde então, introduzida como tratamento para acidentes ofídicos no Brasil (CARDOSO et al, 2003).

O Exército Brasileiro participa da produção nacional de soros antivenenos através do Instituto de Biologia do Exército (IBEx), que produz plasma hiperimune, fonte de imunoglobulinas antivenenos que se utilizam na produção de soros específicos para acidentes ofídicos, aracnídeos e escorpiônicos.

O objetivo deste artigo é descrever a produção de plasma hiperimune equino pelo

IBEx e a contribuição do Exército Brasileiro na produção de soros antivenenos.

Epidemiologia

Acidente por animal peçonhento é o envenenamento causado pela inoculação de toxinas, através de aparelho inoculador (presas de serpentes, ferrão de escorpiões e quelíceras de aranhas), podendo determinar alterações locais (na região da picada) e sistêmicas.

No Brasil, quatro tipos de acidente ofídico são considerados de interesse em saúde: botrópico, crotálico, laquético e elapídico. Acidentes por serpentes não peçonhentas são relativamente frequentes, porém não determinam acidentes graves, na maioria dos casos; por isso, são considerados de menor importância médica (BRASIL, 2009).

Os acidentes escorpiônicos são importantes em virtude da grande frequência com que ocorrem e da sua potencial gravidade, principalmente em crianças picadas pelo *Tityus serrulatus*. Os escorpiões de importância

* Cap QCO (Veterinária; EsSEx/08, EsAO/16), bacharel em Medicina Veterinária (UFRRJ/02), especialista em Vigilância Sanitária (Fiocruz/13).

médica no Brasil pertencem ao gênero *Tityus*, que é o mais rico em espécies, representando cerca de 60% da fauna escorpionica neotropical (BRASIL, 2001).

Somente três gêneros de aranhas são considerados de importância médica: *Phonetría*, *Loxosceles* e *Latrodectus*.

Os acidentes causados por *Lycosa* (aranha-de-grama), bastante frequentes, e pelas caranguejeiras, muito temidas, são destituídos de maior importância (BRASIL, 2001).

Foram notificados (até 21/12/2015) ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), entre os anos de 2011 e 2015, 716.946 acidentes por animais peçonhentos, sendo 135.146 por aranhas, 367.052 por escorpiões e 139.741 por serpentes (**Quadro 1**).

Animal/Ano	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Aranhas	26.493	25.267	29.958	27.130	26.298	135.146
Escorpiões	60.142	64.162	79.713	88.437	74.598	367.052
Serpentes	31.145	28.392	28.458	27.279	24.467	139.741
Outros	13.567	14.101	14.607	17.754	14.978	75.007
Total	131.347	131.922	152.736	160.600	140.341	716.946

Quadro 1 – Casos de acidentes por animais peçonhentos, Brasil 2011-2015
Fonte: SINAN/SVS/MS, 2016

Dos 716.946 casos notificados, houve registro de 1.316 óbitos, com taxa de letalidade geral para o Brasil de 0,18%. O maior índice foi observado nos acidentes por serpentes, em que, em 139.741 acidentes, ocorreram 604 óbitos (0,43%), conforme especificado na **Tabela 1**.

Gênero	Nº de casos	Nº de óbitos	Letalidade (%)
Aranhas	135.146	81	0,06
Escorpiões	367.052	459	0,13
Serpentes	139.741	604	0,43
Outros	75.007	172	0,23
Brasil	716.946	1.316	0,18

Tabela 1 – Letalidade dos acidentes por animais peçonhentos por gênero, Brasil, 2011-2015

Fonte: SINAN/SVS/MS, 2016

Histórico da produção de soro antiveneno

No final do século XIX, Von Behring (1854-1917) e Kitasato (1853-1931) relataram as propriedades antitóxicas do soro de animais imunizados contra a toxina diftérica e tetânica e sugeriram a utilização de antissépticos para o tratamento dessas doenças. Em 1894, ficou comprovado o sucesso da “terapia do soro”. No mesmo ano, Phisalix (1852-1906), Bertrand (1867-1962) e Calmette (1863-1933) apresentaram suas observações sobre as propriedades antitóxicas do soro de coelhos e de cobaias imunizadas contra o veneno de cobras e víboras. Albert Calmette envolveu-se ativamente em provar a eficácia da soroterapia antiveneno no tratamento de humanos, o que foi conseguido em 1896. Historicamente, os pioneiros Calmette, Vital Brazil (1865-1950) e outros utilizaram soro separado do sangue de cavalos hiperimunizados para a preparação de soro antiofídico e soroterapia (WHO, 2010).

No início do século XX, a especificidade dos soros antiofídicos já estava sendo reconhecida mundialmente, graças aos esforços de Vital Brazil. A saúde pública bra-

sileira contava com várias instituições que se estruturavam e eram fundamentais para as ações de imunizações (BUSS et al, 2005).

Porém, até 1985 o soro antiofídico para uso humano não fazia parte do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, embora o Brasil tivesse muitos casos de acidentes ofídicos. Durante a década de 1970, essa situação foi agravada pela falta generalizada de soros antiofídicos, fato que foi relatado pela mídia escrita entre 1978 e 1985, com consequentes mortes (QUEIROZ, 2005).

Essa crise foi desencadeada pela saída do laboratório privado Syntex do Brasil, em 1983, que fabricava 300 mil ampolas anuais, por falhas no processo produtivo. Os laboratórios oficiais — Instituto Butantan (SP), Instituto Vital Brazil (RJ) e Fundação Ezequiel Dias (MG) — passaram a ser responsáveis pela produção do soro antiofídico (QUEIROZ, 2005).

Em 1984, foi constatada a qualidade inadequada dos soros nacionais, motivada principalmente pela precariedade dos laboratórios produtores (CARDOSO et al, 2003).

Esses fatos levaram o Ministério da Saúde a implantar, em junho de 1986, o Programa Nacional de Ofidismo (QUEIROZ, 2005). Foi criado, também, o Programa Nacional de Autossuficiência em Imunobiológicos (soros e vacinas), para investir na construção de novos laboratórios conforme as exigências das normas de boas práticas de fabricação e biossegurança (CARDOSO et al, 2003).

Atualmente, os soros produzidos para uso humano são fabricados em qua-

tro centros de pesquisas: Instituto Butantan (SP), Fundação Ezequiel Dias (MG), Instituto Vital Brazil (RJ) e Centro de Produção e Pesquisa em Imunobiológicos (PR). A produção desses soros é comprada pelo Ministério da Saúde e enviada às Secretarias Estaduais para ser distribuída nos polos de aplicação de soro (QUEIROZ, 2005).

A produção de soros antiofídicos ainda é baseada nos métodos originalmente descritos. Animais de grande porte são imunizados com venenos de uma ou mais espécies de animais peçonhentos de importância médica. O soro desses animais contém os anticorpos com capacidade de neutralizar as toxinas dos venenos. Para que um soro seja eficiente na neutralização dos efeitos tóxicos de um veneno animal, é necessário que ele contenha anticorpos dirigidos contra as principais toxinas responsáveis por sua ação sistêmica e local. Dessa forma, a escolha dos antígenos utilizados na imunização dos animais é um fator primordial para a obtenção dos produtos ativos (CARDOSO et al, 2003).

O soro antiveneno é uma solução de imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de equídeos hiperimunizados, contra o veneno da espécie a que se refere (BRASIL, 1996).

A purificação do soro é feita a partir do plasma hiperimune por diversos processos químicos e físicos. Uma amostra do lote de soro é enviada ao laboratório de referência nacional para controle da qualidade, que, após a realização dos mesmos tipos de testes de controle, emite o laudo final do produto para consumo.

A produção de plasma hiperimune equino no IBEx

O Instituto de Biologia do Exército é originário do Laboratório de Microscopia Clínica e Bacteriologia, criado através do Decreto nº 1915, de 19 de dezembro de 1894. Uma das suas finalidades era ser um estabelecimento destinado a pesquisas sobre a origem, natureza, patogenia, tratamento e profilaxia das moléstias endêmicas, epidêmicas, infectocontagiosas, observadas no país e especialmente nos meios militares. A partir de 1924, o Laboratório teve intensa atividade na fabricação de soros e vacinas e, em 12 de abril de 1943, recebeu a denominação atual de Instituto de Biologia do Exército (BRASIL, 2016).

O IBEx faz parte do Programa de Autossuficiência em Imunobiológicos do Ministério da Saúde. Em convênio firmado inicialmente com o Instituto Vital Brazil (IVB) no

ano de 1993, com a Fundação Nacional de Saúde, foi viabilizada, com recursos do Ministério da Saúde, a construção da Fazenda Modelo Gericinó para acomodação da tropa de equinos e a construção do biotério e do serpentário localizados no IBEx. A parceria com o IVB durou até 1998, quando então foi iniciado o atual convênio com o Instituto Butantan (IB). Cabe à Divisão Veterinária essa importante missão, sendo de sua responsabilidade a produção de plasma hiperimune equino (PHE), matéria-prima dos soros antiofídicos, que é fornecido ao Instituto Butantan (OLIVEIRA, 2013).

No IBEx, são produzidos plasmas hiperimunes equinos dos seguintes tipos: antitóxico, anticrotálico e antiaracnídico/escorpionídico; por isso, os equinos do IBEx são divididos em tropas de produção, de acordo com o antígeno a ser inoculado. São realizados quatro ciclos de produção por ano, e é feito um manejo sanitário, que inclui exames

periódicos, vacinações e vermifugações, de forma a garantir a qualidade do PHE produzido, assim como a saúde dos equinos submetidos a sangrias.

O antígeno é recebido do Instituto Butantan e preparado no dia de cada inoculação. O antígeno para o gênero *Bothrops* deve incluir veneno de *B. jararaca*, *B. moojeni*, *B. jararacussu*, *B. alternatus* e *B. neuwiedi*. O antígeno para o gênero *Crotalus* deve ser *Crota-*



Figura 1– Instalações da Fazenda Modelo Gericinó/IBEx para acomodação da tropa de equinos

Fonte: arquivo do IBEx

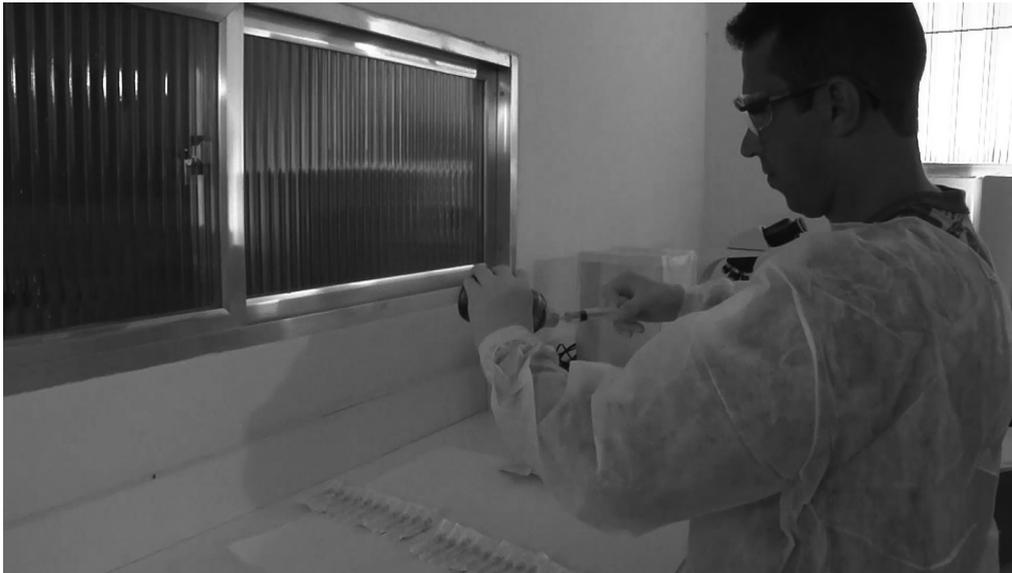


Figura 2 – Preparo do antígeno pelo auxiliar da Seção de Inoculação e Sangria/IBEx
Fonte: arquivo do IBEx

lus durissus, crotamina positivo. Os antígenos para o plasma antiaracnídico/escorpiônico devem incluir veneno de *Loxosceles gaucho*, *Tityus serrulatus* e *Phoneutria*.

Os animais que forem considerados aptos, após o exame clínico e resultado do hematócrito, são pesados e inoculados com o antígeno específico. A aplicação do antígeno



Figura 3 – Inoculação do antígeno na região dorsal do equino
Fonte: arquivo do IBEx

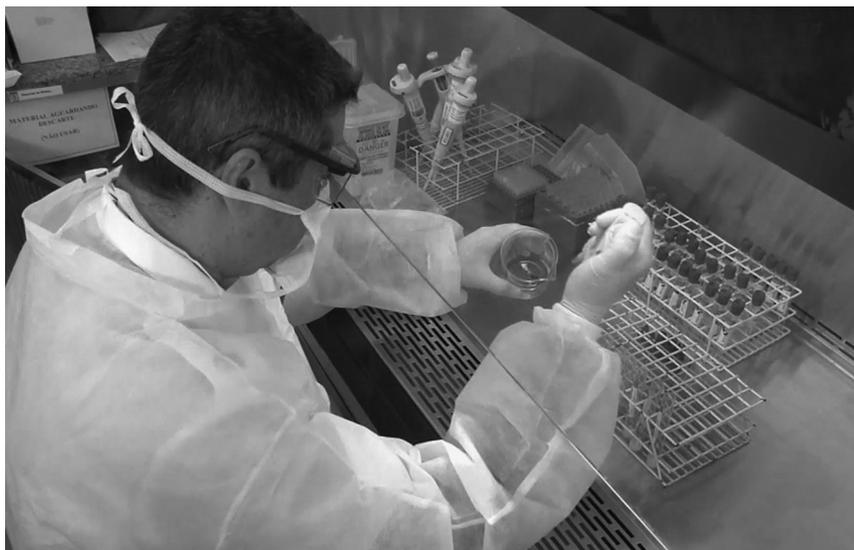


Figura 4 – Realização do teste de potência do plasma hiperimune equino

Fonte: arquivo do IBEx

é realizada através de duas ou três inoculações, em dois a quatro pontos do dorso do animal pela via subcutânea. No local de aplicação, são feitas previamente tricotomia e antissepsia.

É realizada uma sangria exploratória para verificar a resposta de anticorpos no soro dos animais produtores. Se a titulação de anticorpos do soro sanguíneo foi encontrada ideal, isto é, foi atingida a potência mínima, são feitas as sangrias de produção.

Antes das sangrias de produção, são realizados exame clínico, hematócrito e pesagem dos animais. Todas as sangrias são reali-

zadas por punção da veia jugular, precedidas de tricotomia, antissepsia e garroteamento da calha da jugular.

A colheita do sangue é realizada em bolsa dupla identificada em circuito fechado; promove-se a colheita direto para seu interior, livre de contaminação; são coletados seis litros de sangue de cada ani-

Dia	Procedimento
1º	1ª inoculação
9º-12º	2ª inoculação
17º	3ª inoculação (aracnídico)
22º-25º	sangria exploratória
24º-25º	1ª sangria de produção
27º-29º	2ª sangria de produção e plasmaférese
29º-31º	3ª sangria de produção e plasmaférese
33º	4ª sangria de produção e plasmaférese (aracnídico)

Quadro 2 – Protocolo de Produção de Plasma Hiperimune Equino

Fonte: elaborado pelo autor, 2016

mal. A bolsa é lacrada com seladora e armazenada pendurada em cabides na câmara fria. As bolsas permanecem no interior da câmara fria por 48 horas a fim de promover uma boa decantação das hemácias a uma temperatura entre 4°C e 8°C. Após esse tempo, as bolsas são colocadas no extrator de plasma para que o mesmo seja transferido para a bolsa definitiva. A bolsa



Figura 5 – Separação do plasma

Fonte: arquivo do IBEx

é colocada novamente na câmara fria, onde é adequadamente acondicionada e permanece até seu recolhimento pelo Instituto Butantan.

Os elementos figurados do plasma são ressuspensos em dois litros de solução de clo-

reto de sódio 0,9% e reinfundidos no equino do qual foram coletados. Isso permite devolver as hemácias ao cavalo, em processo denominado plasmaférese, o qual possibilita uma recuperação mais rápida do animal.



Figura 6 – Plasmaférese feita após a sangria

Fonte: arquivo do IBEx

Discussão

Envenenamentos e mortes causados por acidentes ofídicos são um problema de saúde pública particularmente importante em áreas tropicais. Trabalhadores agrícolas e crianças são os grupos mais afetados. A avaliação epidemiológica da verdadeira incidência de mortalidade e morbidade de acidentes ofídicos tem sido dificultada por subnotificações. Acidente ofídico é considerado uma doença tropical negligenciada (WHO, 2010).

O soro antiveneno é um passo fundamental no tratamento adequado dos pacientes picados por animais peçonhentos, sendo a principal terapia para esse tipo de acidente (BRASIL, 2001).

A complexidade da produção de antivenenos, seja na produção de plasma hiperimune, com a imunização de grandes animais, principalmente equinos, ou na sua produção industrial, tem causado um decréscimo no número de instituições produtoras no mundo. Aliado a isto, as regiões mais afetadas por acidentes com animais peçonhentos, principalmente serpentes, inclui países em desenvolvimento, o que faz com que os sistemas de produção desses países sejam precários e não atendam às normas de qualidade e segurança estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2010).

É, portanto, uma necessidade do país tornar-se autossuficiente pelo estímulo à produção em estabelecimentos públicos, como existente na parceria Exército Brasileiro/IBEx e o Instituto Butantan.

Conclusão

O IBEx produz plasma hiperimune equino de acordo com as normas de Boas Práticas de Fabricação e Biossegurança e com a potência do plasma dentro do padrão estabelecido pela legislação, o que garante sua qualidade.

Dessa forma, contribui com a fabricação de soros antivenenos seguros e eficazes, além de participar ativamente do esforço de autossuficiência na produção desse imunobiológico, cuja demanda é crescente.

É o Exército Brasileiro cumprindo papel de destaque no desenvolvimento do país, reforçando o seu lema de “Braço Forte, Mão Amiga”.

Glossário

Acidente botrópico: é aquele causado por serpentes do gênero *Bothrops* (popularmente conhecida por jararaca);

Acidente crotálico: é aquele causado por serpentes do gênero *Crotalus* (popularmente conhecida por cascavel);

Acidente elapídico: é aquele causado por serpentes do gênero *Micrurus* (popularmente conhecida por coral);

Acidente laquéutico: é aquele causado por serpentes do gênero *Lachesis* (popularmente conhecida por surucucu);

PHE antibotrópico: matéria-prima do soro antibotrópico, que é utilizado para o tratamento de acidentes botrópicos;

PHE anticrotálico: matéria-prima do soro anticrotálico, que é utilizado para o tratamento de acidentes crotálicos. 

Referências

BRASIL. Exército Brasileiro. Instituto de Biologia do Exército. **Divisão Veterinária e Histórico**. Disponível em: <www.ibex.eb.mil.br/index.php>. Acesso em: 25 MAR 16.

_____. Fundação Nacional da Saúde, Ministério da Saúde. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. Brasília:

Fundação Nacional de Saúde, 2001.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 174, de 11 de novembro de 1996. Aprova as Normas de Produção e Controle de Qualidade dos Soros Antiofídicos, Antitóxicos e Anti-Rábico. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 12 nov. 1996. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau delegis/svs/1996/prt0174_11_11_1996.html>. Acesso em: 24 mar. 2016.

_____. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Imunizações 30 anos**. Brasília, 2003.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Acidentes por animais peçonhentos. **Guia de Vigilância Epidemiológica**, Brasília, caderno 14, p. 1-24, 2009. Disponível em: <<http://portal.sau.gov.br/portal/arquivos/pdf/>> Acesso em: 25 MAR 16.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravo de Notificação. **Acidentes por animais peçonhentos**. Disponível em: <<http://portalsau.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/1016-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/animais-peconhentos/>>. Acesso em: 25 MAR 16.

BUSS, P. M. et al (Org.). **Vacinas, soros e imunizações no Brasil**. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2005.

CARDOSO, J. L. C. et al. **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier, 2003.

OLIVEIRA, E. C. F. **Controle da qualidade do plasma hiperimune equino antibotrópico produzido no Instituto de Biologia do Exército**. 2013. 46 f. Dissertação (Especialização em Vigilância Sanitária) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <www.arca.fiocruz.br/handle/icict/14191>. Acesso em: 24 MAR 16.

QUEIROZ, W. J. **O processo produtivo do soro antiofídico: da crise à superação?** 2005. 46 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde) – Universidade Católica de Goiás, Goiás, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the production control and regulation of snake antivenom immunoglobulins**. Suíça, 2010. Disponível em: <www.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms> Acesso em: 24 MAR 16.

N. da R.: A adequação do texto e das referências às prescrições da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) é de exclusiva responsabilidade dos articulistas.