

# **PRODUÇÃO DE IMUNOBIOLOGICOS DESTINADOS À PREVENÇÃO DE HIDROFOBIA EM ANIMAIS**

## **PRODUCTION OF IMMUNE-BIOLOGICAL DESTINED TO THE PREVENTION OF WATER-PHOBIA IN ANIMALS**

<sup>1</sup>CAMPOS. F.C.; <sup>2</sup>NAMBU. M.M.

<sup>1,2</sup>Departamento de Ciências Biológicas – Faculdades Integradas de Ourinhos /FIO/FEMM

### **RESUMO**

A descoberta da vacina foi sem dúvida um fato importante para a história da humanidade. Foi por meio da aquisição de novas tecnologias de produção de vacinas, que a prevenção de doenças tornou-se mais segura e moderna. O objetivo deste trabalho foi compreender os processos iniciais da produção de imunobiológicos, apresentando todas as etapas para a futura produção da vacina anti-rábica, tratando-se desde o cuidado e seleção dos animais utilizados como meio de inoculação para a reprodução do vírus, até a extração da matéria destinada à produção propriamente dita. Visitas técnicas e questionários foram aplicados aos funcionários do TECPAR - Instituto de Tecnologia do Paraná na cidade de Jacarezinho, envolvidos na produção da vacina. Os dados obtidos mostraram que o modelo mais adequado para a inoculação viral é o camundongo albino suíço (Swiss). Nestes, ainda neonatos, são introduzidos os vírus da raiva para ser posteriormente extraído materiais em no máximo nove dias de vida e enfim o material recolhido é enviado com a devida segurança para o TECPAR da cidade de Curitiba, onde finalmente é produzida a vacina. A produção anual da TECPAR é hoje de 36 milhões de doses, todas adquiridas pelo Ministério da Saúde e encaminhadas a todos os estados da federação, principalmente na campanha nacional de controle da raiva.

Palavras-chave: Vacinas, Raiva, Produção, Imunobiológicos.

### **ABSTRACT**

The discovery of the vaccine was undoubtedly an important fact in the history of mankind. Because of the acquisition of new technologies in vaccine production, illness prevention became safer and modern. The objective of this work was to understand the initial process of immune-biological production, presenting all the stages for the future production of the anti-rabies vaccines. Commencing with the careful selection of the animals, used as a form of inoculation and reproduction of the virus, and then with the extraction of the substance destined for the specified production. Technical visits and questionnaires were used on the employees of the TECPAR - Paraná Institute of Technology in the city of Jacarezinho, who were involved in the vaccine's production. The information obtained revealed that the most adequate model for the viral inoculation is the Swiss albino mouse. When they are still neonates, the rabies virus is introduced into these mice so that later on the material can be extracted, the extraction period must take place before the mouse reaches nine days of life. At last, the material collected is securely transported to TECPAR in the city of Curitiba, where the vaccine will be finally produced. The annual production of the TECPAR is currently 36 million doses, all acquired by the Health Department and directed to all the states, especially to the national rabies control campaign.

Key words: Vaccines, Rabies, Production, Immune-Biological

### **INTRODUÇÃO**

A imunização adquirida tem como principal objetivo, prevenir o desenvolvimento de doenças e alcançar um nível de imunidade em grandes

segmentos da população, obtendo o controle e/ou eliminação de determinadas viroses (SCHATZMARY, 2003).

Abbas *et al.* (2003) afirma que o médico Edward Jenner no final do século XVIII, desenvolveu as vacinas observando as vacas ordenhadeiras que não obtinham a varíola humana (smallpox) após o contato com a varíola bovina (cowpox-vacínia), assim iniciou a prática, que um século mais tarde foi denominada vacinação, por Louis Pasteur. Já Pelczar Jr. *et al.* (1997), complementa que em 1.880, Pasteur através do isolamento de culturas de bactérias da cólera aviária, pôde compreender que o maior tempo de inoculação torna a bactéria menos virulenta e quando inoculadas no corpo, estimula a produção de substâncias que o torne imune à doença.

As vacinas podem ser constituídas de várias formas, as quais são: por organismos integrais e vivos atenuados, que provocam uma infecção real, criando imunidade duradoura; organismos mortos ou atenuados, caracterizado pela necessidade de doses de reforço; por antígenos inofensivos aparentados ao agente patogênico, com a capacidade de induzir imunidade cruzada; vacinas conjugadas, que para aumentar a imunogenicidade, são formados por componentes estruturais isolados; vacinas vivas recombinante e as vacinas sintéticas (ROBBERS *et al.*, 1997).

De acordo com Balestieri (2006), a resistência natural (imunidade neonata) e a resistência adquirida (induzida ou específica), são as únicas formas de imunidade existente para a proteção do corpo contra as doenças.

Visando o controle epidemiológico da raiva em animais domésticos, em 1973, o Ministério da Saúde, o Ministério da Agricultura, juntamente com a Organização Pan-Americana de Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS), pôde elaborar um padrão da produção de imunobiológicos e distribuí-las entre as Secretarias Estaduais de Saúde (SCHNEIDER *et al.*, 1996).

O Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR) produz a vacina contra a raiva, do tipo *Fuenzalida Palácios*, em cérebro de camundongos lactentes, e as distribuem pelo Brasil e exterior (ALMEIDA *et al.*, 1997),

A vacinação é uma das formas mais utilizadas e de grande importância para adquirir imunidade. Assim foi elaborada uma pesquisa no Instituto de Tecnologia do Paraná – TECPAR, no qual produz - se material biológico para preparação de vacinas anti-rábica, com o intuito de conhecer e compreender a metodologia

utilizada na fabricação deste tipo de produto, utilizado no combate a uma patologia de grande preocupação epidemiológica, já que pode acometer seres humanos e animais.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizado o acompanhamento dos processos iniciais, para a produção da vacina anti-rábica, no Instituto de Tecnologia do Paraná - TECPAR, uma empresa pública vinculada à Secretaria de Estado da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior, localizada na cidade de Jacarezinho-PR.

Realizou-se entrevistas com o diretor e funcionários durante a visita local, registrando-se todas as etapas do processo, através de imagens fotográficas com câmera digital Sony DSC-WSS 7.2MP.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Através da visita e entrevista realizadas junto ao Instituto de Tecnologia do Paraná – TECPAR, foi possível compreender os processos iniciais da produção de vacinas anti-rábica, na cidade de Jacarezinho-PR. O Instituto TECPAR, utiliza como meio de inoculação do vírus da raiva, os camundongos Albino Suíço (Swiss), sendo que no local existem cinco prédios destinados ao tratamento destes animais sendo estes: o prédio de crescimento, onde ocorre todo o cuidado por parte dos funcionários para garantir o desenvolvimento dos animais sem qualquer anomalia, (Figura 1A); o prédio do acasalamento, que diz respeito ao lugar onde ocorrerem o cruzamento dos camundongos, sendo colocados cinco fêmeas para cada macho em uma pequena caixa corretamente identificada. O prédio da maternidade, onde as fêmeas encontram-se em estado gestacional, tendo suas proles, sendo estas selecionadas para a inoculação (Figura 1B). O infectório, onde somente pessoas imunizadas à doença da raiva podem entrar, pois é neste local que está guardado o vírus que será inoculado nos animais e o prédio piloto, onde ocorre a extração do cérebro do camundongo neonato já infectado pelo vírus. Em todos estes prédios existem funcionários responsáveis e qualificados para o devido cuidado com os camundongos, onde todos os dias limpam o local, lavam e alimentam os animais.

Os camundongos são inoculados com no máximo cinco dias de vida, ainda em formação de vários tecidos, (Figura 1C), pois quanto menor a concentração de proteínas estranhas, melhor será a vacina. Estes camundongos neonatos têm baixa concentração de bainha de mielina, o que evita a produção de anticorpos “anti” bainha nos cães, evitando um possível choque anafilático quando forem imunizados. Após esta etapa, os camundongos ficam de três a quatro dias inoculados para o crescimento viral, sendo que para sacrificá-los é utilizado o ácido fênico (fenol), cooperando com a desinfecção (limpeza) dos mesmos, e enfim após todos esses processos os camundongos já mortos serão levados para uma sala completamente esterilizada, onde profissionais treinados se encarregarão de extrair o cérebro infectado com o vírus (Figura 1D) e este material é então armazenado em frascos para congelamento (Figura 1E). O material extraído é posteriormente enviado para o TECPAR da cidade de Curitiba para a produção da vacina, após serem realizados todos os testes solicitados pelo Ministério da Saúde (Figura 1F).

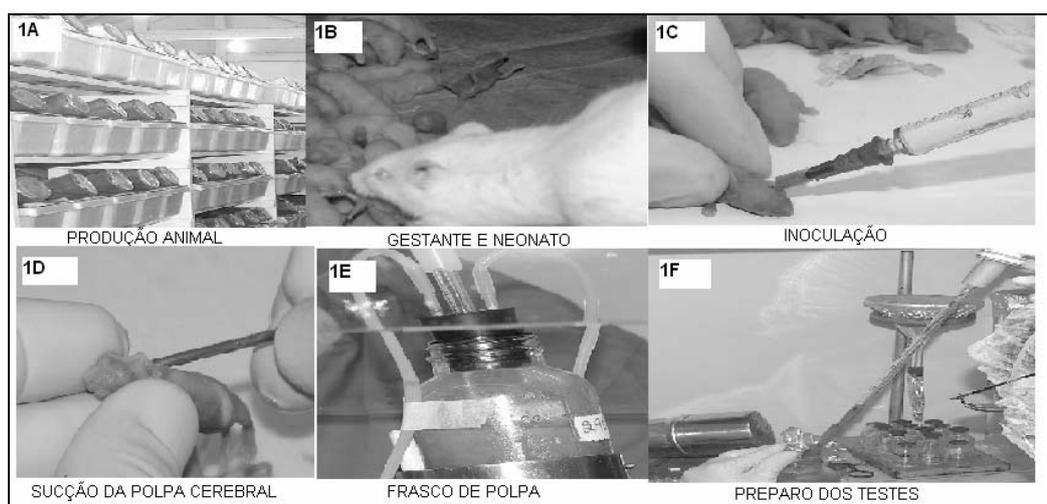


Figura 1 - Etapas dos processos iniciais para a produção da vacina anti-rábica, realizados no instituto TECPAR da cidade de Jacarezinho-PR.

Todo material biológico, contaminado ou não, é autoclavado, para depois ser descartado. Já os animais, depois da extração, são levados ao forno de cremação.

De fato, o método aplicado na produção da vacinas anti-rábica no instituto TECPAR, apesar de atender todo o país e exterior, não é considerado como técnica de ultima geração, já que utilizam cérebro de camundongos como meio de produção do vírus.

De acordo com Homma *et al.* (2003), estão em desenvolvimento vacinas contra raiva, purificada e produzida em cultura de tecidos, nos institutos do Paraná (TECPAR) e Butantan.

Graças aos estudos da biologia molecular e engenharia genética, identificando cepas imunogênicas distintas do vírus rábico, estão surgindo novas técnicas direcionadas no controle da produção de vacinas altamente imunogênicas, utilizando apenas porções da estrutura do vírus (epítomos), obtendo como melhor resultado as vacinas preparadas em culturas celulares, cujo de melhor qualidade, sendo preparada a partir de células diplóides humanas (GERMANO 1994).

Dados obtidos no Instituto TECPAR da cidade de Jacarezinho – PR e demonstrado na figura 1 abaixo, mostram a produção de polpa cerebral (de camundongos) por ano, visto que a produção no período de 2.004 foi de 1.251kg, ultrapassando a meta de 1.200kg/ano solicitada pelo Ministério de Saúde. Já em 2.005 foram produzidos 1.189kg de polpa cerebral, identificando um pequeno déficit para alcançar a meta. Porém no ano de 2.006 a produção foi de 1.311kg de polpa cerebral, excedendo meta exigida.

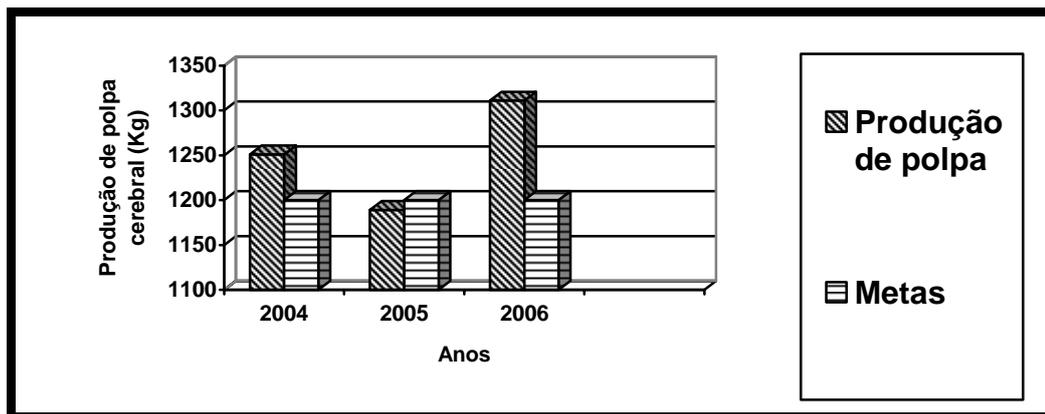


Fig.1 – Produção de polpa cerebral no período de 2004 à 2006.

Informações obtidas no Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR) e reveladas na figura 2 abaixo, demonstram a produção de vacina anti-rábica canina do local durante três anos consecutivos. No período de 2.004, pode-se observar a produção de 31.500 imunobiológicos anti-rábico, no ano de 2.005 às doses envasadas foram de 33.000 e em 2.006 a produção de vacina foi de 34.862 doses, atingindo em todos os períodos a meta solicitada pelo Ministério da Saúde.

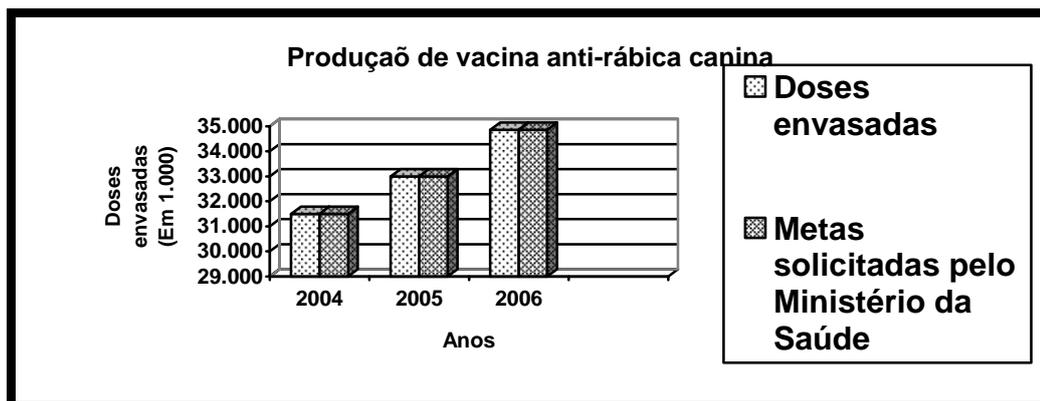


Fig. 2 – Produção de vacina anti-rábica pelo TECPAR – Instituto de Tecnologia do Paraná, no período de 2004 à 2006.

## CONCLUSÃO

O trabalho do Instituto de Tecnologia do Paraná – TECPAR de Jacarezinho é inserir no sistema nervoso de camundongos o vírus rábico e extrair a polpa cerebral do animal infectado para a futura produção da vacina, com o objetivo de controlar a raiva animal, evitando assim a doença no ser humano. A Fig.1 mostra que a produção de polpa cerebral do TECPAR, nos anos de 2.004 e 2.006, atingiu as metas exigidas pelo Ministério da Saúde, porém no período de 2.005 por menos de 1% a meta não foi alcançada, o que não interferiu na produção dos imunobiológicos. Todavia a quantidade da vacina anti-rábica canina produzida no TECPAR, identificada no gráfico da Fig.2, define o crescimento constante de doses envasadas no período de 2.004 à 2.006, atingindo as metas solicitadas pelo Ministério da Saúde, finalizando o ano de 2006 com 34.862 milhões de vacinas anti-rábicas, produzidas e por fim distribuídas pelo Brasil e exterior.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS,A.K.; LICHITMAN,A.H.; POBER,T.S. **IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR**.4ª ed.Ourinhos:REVINTER, 544p. 2003.
- BLASTIERI,F.M.P. **IMUNOLOGIA**.São Paulo:MONOELE,799p. 2006.
- ALMEIDA,M.F.; AGUIAR,E.A.C.; MARTORELLI,L.A.F.; PRESOTTO,D.; BRANDÃO,M.M.; PEREIRA,O.A.C. Resposta imune humoral de cães à vacina inativada, de cérebro de camundongos lactentes, utilizada nas campanhas anti-rábica no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.31 n.5, p. 3, 1997.
- GERMANO,P.M.L.Avanços na pesquisa da raiva.**Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.28 n.1, p. 4-5, 1994.

HOMMA,A.; MARTINS,R.M.; JESSOUROUM,E.; OLIVA,O. DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO: ELO DEFICIENTE NA INOVAÇÃO TECNOLÓGICA DE VACINAS NO BRASIL. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**. v.10 n.2 Rio de Janeiro 2003.

PELCZAR JR, M.J.; CHAN,E.C.S.; KRIEG,N.R. **MICROBIOLOGIA CONCEITOS E APLICAÇÕES**.2ª ed. São Paulo:PEARSON MAKRON BOOKS,517p. 1997.

ROBBERS,J.E.; SPEEDIE,M.K.; TYLER,V.E. **FARMACOGNOSIA E FARMACBIOTECNOLOGIA**.São Paulo.EDITORIAL PREMIER, 372p. 1997.

SCHATZMARY, H.G.Novas perspectivas em vacinas virais.**História, Ciência, Saúde - Manguinho**, Rio de Janeiro, v.10, n. 2, p. 5, 2003.

SCHNEIDER,M.C.; ALMEIDA,G.A.; SOUZA,L.M.; MORARES,N.B.; DIAZ,R.C. Controle da raiva no Brasil de 1980 a 1990.**Revista de Saúde Pública**.v.30n.2 São Paulo Abril 1996.