Parte V - Complexo produtivo da saúde no Brasil: a experiência das instituições

20 - Desenvolvimento e Produção de Imunobiológicos no Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos (CPPI)

Rubens Luiz Ferreira Gusso
Sandra Regina B. Ruiz Sella
Neide Fogiato Brun Binder

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

GUSSO, R.L.F., SELLA, S.R.B.R., and BINDER, N.F.B. Desenvolvimento e Produção de Imunobiológicos no Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos (CPPI). In: BUSS, P.M., TEMPORÃO, J.G., and CARVALHEIRO, J.R., orgs. *Vacinas, soros e imunizações no Brasil* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2005, pp. 395-402. ISBN: 978-85-7541-606-8. Available from: doi: [10.7476/9788575416068.0021](https://doi.org/10.7476/9788575416068.0021). Also available in ePUB from: <http://books.scielo.org/id/wmw76/epub/buss-9788575416068.epub>.

All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Desenvolvimento e Produção de Imunobiológicos no Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos (CPPI)

Rubens Luiz Ferreira Gusso
Sandra Regina B. Ruiz Sella
Neide Fogiato Brun Binder

HISTÓRICO

O Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos (CPPI) nasceu de uma nova necessidade na área de saúde pública percebida por um grupo de técnicos que enxergavam além dos exames tradicionais feitos pelos laboratórios. Situado no estado do Paraná, ocupava área de exíguos 180m² junto ao Laboratório de Pesquisas Biológicas, atual Laboratório Central de Saúde Pública do Paraná (Lacen), e contava com um quadro de 17 funcionários.

Em 1989, após a conclusão parcial das reformas e ampliação de áreas desocupadas do Hospital de Dermatologia, foi transferido para sua nova sede, em Piraquara, município da região metropolitana de Curitiba.

A criação do CPPI, em 22 de abril de 1987, por intermédio da Deliberação 11/87 da então Fundação de Saúde Caetano Munhoz da Rocha, foi motivada pela alta incidência de óbitos por acidentes ofídicos, decorrentes da pouca disponibilidade de soros antiofídicos, consequência da obsolescência do parque produtor nacional e da má qualidade dos produtos ofertados pela iniciativa privada, o que levou à interdição e desativação dos laboratórios particulares. Na época, os investimentos realizados pelo Ministério da Saúde (MS) não contemplaram a produção de soros no estado do Paraná. No início, a produção se limitou ao consumo do Estado.

Nos laboratórios de saúde pública e de hospitais universitários, a ausência de oferta, por parte da iniciativa privada, de alguns produtos usados para diagnóstico de doenças infecciosas e parasitárias levou à implantação da produção de antígenos e anti-soros, iniciada com o antígeno de Montenegro, antígeno de Mitsuda e soro antibotrópico.

O Decreto 1.421, de 30 de junho de 1992, regulamenta o CPPI como uma unidade da Diretoria de Vigilância e Pesquisa, regendo-se pelo regulamento do Instituto de Saúde do Paraná (Isep) e define as competências institucionais.

O Isep é uma autarquia estadual dotada de personalidade jurídica de direito público, com autonomia administrativa, técnica e financeira, vinculada à Secretaria de Estado da Saúde nos termos do artigo 12 da Lei 8.485, de 5 de junho de 1987, tendo como principal fonte de receita o orçamento do Estado.

Ao CPPI compete: a) o planejamento, a programação, a coordenação, a execução e a supervisão da produção e pesquisa de imunobiológicos; b) a promoção, a realização e a divulgação de estudos e de pesquisas em biotecnologia aplicada à área de saúde pública; c) o estímulo à capacitação de recursos humanos de sua área de atuação, em consonância com as normas de recursos humanos; d) o desenvolvimento de intercâmbio e cooperação técnico-científica com instituições congêneres nacionais e internacionais; e) a elaboração de normas de funcionamento e controle das atividades de sua área.

EVOLUÇÃO

O CPPI teve, no transcorrer de sua existência, mudança de rumos para se adaptar aos novos tempos da administração pública, em que os recursos são escassos e os resultados têm que ser multiplicados, nunca perdendo de vista o atendimento à realidade epidemiológica.

Em 1995, o CPPI deu seus primeiros passos no mercado nacional, participando de convênios para o fornecimento do antígeno de Montenegro e de venenos, iniciando, na época, a implantação de um sistema de qualidade em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Nessa etapa, foram elaborados e padronizados os procedimentos técnicos, definidos pontos de controle de processo, iniciada a inspeção e ensaio de matéria-prima e o controle de equipamentos, entre outras atividades.

Em 1997, a implantação da norma ISO 9000 foi escolhida como estratégia para dar início a um processo de gestão da qualidade, pois este processo resulta em alteração na cultura institucional. A característica mais marcante, no gerenciamento, não é apenas fornecer controles para assegurar a qualidade do produto final, mas também reduzir o desperdício de tempo, o 'retrabalho' e a ineficiência, tendo como consequência a maior produtividade.

Foram definidas uma nova missão e novas diretrizes para o órgão; optou-se por uma estratégia de médio prazo, investindo na formação de pessoal, otimizando os poucos recursos disponíveis, implementando a pesquisa e desenvolvendo novos produtos epi-

demologicamente necessários para o Estado e para a nação. Inseria-se, assim, o CPPI dentro de uma cadeia produtiva, na qual pudesse ser necessário e eficiente, e, para atender os objetivos de maior eficiência na gestão pública, efetivou-se a adesão ao Programa Nacional de Qualidade no Serviço Público.

Tudo isso fez crescer não só o órgão, mas também seus funcionários, pois é impossível separar o trabalhador. É nesse contexto que os resultados não programados também trazem satisfação, porque muitos melhoraram sua formação profissional, sua auto-estima e sua qualidade de vida, aplicando no meio familiar e social os conhecimentos aprendidos nas mais diversas atividades e treinamentos ofertados.

ESTRUTURA

Para o desenvolvimento de suas atividades, o CPPI atualmente conta com uma área de 30 hectares e uma extensão construída de 2.500 m², assim distribuída: Laboratórios de Produção (soros, antígenos e anti-soros, insumos); Biotério de Grandes Animais (equinos e ovinos); Biotério de Pequenos Animais; Infectório; Seção de Biologia Médica e Animais Peçonhentos (serpentário e artrópodes); Laboratórios de Controle de Qualidade (biológico, físico-químico e microbiológico).

Conta com 48 funcionários (18 graduados em medicina, farmácia/bioquímica, biologia, medicina veterinária e administração) e 30 de nível médio e elementar.

Dos funcionários graduados, seis são especialistas em saúde pública; três em microbiologia; dois em qualidade; dois em análises clínicas; um em imunologia; um em biologia geral; um mestre em saúde pública, dois mestres em ciências veterinárias; um mestre em patologia animal e dois mestres em microbiologia, parasitologia e patologia básica e um doutor em biotecnologia.

POLÍTICA INSTITUCIONAL

O CPPI tem como missão planejar, coordenar e executar a produção e a pesquisa de imunobiológicos e insumos para auxílio diagnóstico/prognóstico, atendendo a toda a rede de serviços de saúde pública.

Principais atividades

As principais atividades do CPPI são: produção de imunobiológicos (soros hiperimunes antiveneno); produção de antígenos, anti-soros e insumos para auxílio diagnóstico/prognóstico para doenças de interesse de saúde pública; produção de animais de laboratório; educação em saúde; pesquisa e desenvolvimento na área de biotecnologia; assessoramento laboratorial para vigilância entomológica.

Produtos

- Antígenos para reação intradérmica: antígeno de Montenegro, para auxílio diagnóstico da leishmaniose (úlcera de Bauru); antígeno de Mitsuda, para auxílio prognóstico da hanseníase.

- ▶ Antígeno para reação de imunofluorescência: antígeno para pesquisa de anticorpos anti-*Cysticercus cellulosae*, para diagnóstico da cisticercose e neurocisticercose humana; antígeno para pesquisa de anticorpos anti-*Leishmania (V) brasiliensis*, para diagnóstico da leishmaniose.
- ▶ Antígeno para reação de Elisa: antígeno para pesquisa de anticorpos – anti-*Cysticercus cellulosae* para diagnóstico da cisticercose e neurocisticercose humana.
- ▶ Antígenos para imunodifusão: exoantígeno de *Paracoccidioides brasiliensis*, para aplicação na técnica de imunodifusão dupla (CPPI/Universidade Estadual de Maringá e UFPR).
- ▶ Anti-soros: anti-soro *Streptococcus b hemolítico* sorogrupos A, B, C e G, para pesquisa e diagnóstico de estreptococcias, como parte do Programa de Prevenção da Febre Reumática. O CPPI é o único produtor nacional destes anti-soros em nível institucional.
- ▶ Insumos: sangue desfibrinado de carneiro para ser incorporado a meios de cultivo bacteriológicos; plasma de coelho liofilizado para identificação de *Staphylococcus aureus*; soro equino.
- ▶ Soros hiperimunes antivenenos: soro antiloxoscélico.
- ▶ Animais de laboratório: camundongos Swiss, usados para diagnóstico da raiva e para testes de controle de qualidade biológico.

Soro antiloxoscélico

O loxoscelismo ou envenenamento pela aranha marrom é, atualmente, um importante problema de saúde pública. Notificações e investigações epidemiológicas apontam um aumento no número de acidentes por aranhas de gênero *Loxosceles* nos centros urbanos, com a presença de alta taxa de infestação intradomiciliar (Ribeiro et al., 1993; Fischer, 2002), demonstrando, assim, a relevância desse problema. O Paraná tem sido o estado que mais notifica acidentes loxoscélicos, que correspondem a aproximadamente 52% dos provocados por aracnídeos (Brasil, 1999).

Principais pesquisas

De acordo com suas diretrizes, o CPPI vem estimulando e priorizando o desenvolvimento de projetos de pesquisa, tendo como objetivo, principalmente, a melhoria de processos e o desenvolvimento de produtos, em atendimento às necessidades epidemiológicas, por meio de uma política de parceria interinstitucional.

- ▶ Produção de anti-soro *Streptococcus b hemolítico* sorotipo M (CPPI/Lacen). Produto comercial não disponível no mercado nacional. Projeto financiado pela Fundação Araucária.
- ▶ Produção de exoantígeno de *Paracoccidioides brasiliensis* para aplicação na técnica de imunodifusão dupla (CPPI/Universidade Estadual de Maringá e Laboratório do

Hospital de Clínicas da UFPR). Produto comercial não disponível no mercado. Projeto financiado pela Fundação Araucária.

- ▶ Diagnóstico da cisticercose humana por Elisa e Western blotting, utilizando frações do fluído vesicular da larva da *Taenia crassiceps* como antígeno. Tese de Doutorado em Biotecnologia pela UFPR.
- ▶ Produção do antígeno de E/S do *Toxocara canis* (CPPI/Universidade Estadual de Ponta Grossa).
- ▶ Produção do fosfato de histamina para auxílio diagnóstico da hanseníase (CPPI/Fiocruz).
- ▶ Avaliação do teste de Elisa no controle de qualidade biológico do soro antiloxoscélico.

PARCERIAS INSTITUCIONAIS

- ▶ Convênio com a Fundação Nacional de Saúde/MS para fornecimento, em todo território nacional, dos seguintes produtos: antígeno de Montenegro (desde 1997), antígeno de Mitsuda, fosfato de histamina e soro antiloxoscélico.
- ▶ Convênio com o Centro Diagnóstico Marcos Enrieti/Secretaria de Estado da Agricultura e Abastecimento e Universidade Tuiuti do Paraná, para o fornecimento de animais de laboratório.
- ▶ Convênio com as Universidades Estaduais de Londrina, Maringá, Ponta Grossa e Unioeste; com o serviço de análises clínicas do Hospital de Clínicas/UFPR e com a Pontifícia Universidade Católica, para fornecimento de antígenos, anti-soros e insumos, bem como para o desenvolvimento conjunto de pesquisas e novos produtos.
- ▶ Convênios com o CNPq/Ministério da Ciência e Tecnologia e a Fundação Araucária, para financiamento de pesquisas.
- ▶ Parceria com o Incor/Universidade de São Paulo no projeto de desenvolvimento da vacina contra a febre reumática.
- ▶ Criação do comitê técnico-assessor a fim de implementar o relacionamento entre o CPPI/Isep/Secretaria de Estado da Saúde e outras instituições como forma de atender, de forma ágil, as demandas epidemiológicas.
- ▶ Convênio com a Secretaria de Estado da Educação, para servidores de primeiro e segundo graus.

DIRETRIZES

Para tornar-se um órgão auto-sustentável, de reconhecimento público e científico em nível nacional e internacional, atendendo a demanda epidemiológica da América Latina, o CPPI tem como diretrizes básicas: a) adequação às necessidades e exigências internacionais de produção (estruturais, físicas e organizacionais); b) planejamento estratégico (visão do presente e do futuro, trabalhando as oportunidades); c) gestão da qualidade; d) consolidação da área de pesquisa com estímulo à formação efetiva de pesquisadores, a fim de acompanhar o desenvolvimento técnico-científico e o autode-

envolvimento; d) desenvolvimento de 'talentos humanos' (quadro de pessoal definido, com treinamento contínuo e remuneração compatível, formação e manutenção de um 'time' comprometido com os resultados da instituição); e) modelo estrutural mais flexível, com maior autonomia (gerenciamento de orçamento e de custos); f) intercâmbio técnico-científico interinstitucional; g) busca da excelência técnica e ética.

O elevado índice de morbidade e o custo social relacionado ao afastamento do trabalho, tratamento ambulatorial, hospitalar e até mesmo cirúrgico fazem com que o controle do loxoscelismo seja considerado uma das prioridades de atuação das políticas de saúde.

Uma terapia definitiva para o tratamento do loxoscelismo não está estabelecida (White, Cardoso & Fan, 1995). O tratamento mais utilizado continua sendo a soroterapia, que até 1996 era realizada exclusivamente com o soro polivalente antiaracnídico (*Loxosceles gaucho*, *Phoneutria negrивenter* e *Tityus serrulatus*), produzido pelo Instituto Butantan. Em 1997, o CPPI tornou disponível o soro antiloxoscélico (*Loxosceles intermedia*).

Estudo realizado em 1999 pela Secretaria de Saúde do Estado do Paraná, objetivando mapear o estado em relação às espécies de loxosceles existentes, demonstrou a presença das espécies de interesse médico: *L. intermedia*, *L. laeta* e *L. gaucho*, com predominância das primeiras em Curitiba e região metropolitana (Marques da Silva & Fischer, 2000).

Em relação ao estado de Santa Catarina, Sezerino et al. (1998) citam a predominância de *L. laeta*, presença nas áreas sul e central, e *L. intermedia* por todo o estado.

O quadro epidemiológico no Paraná vem se modificando nos últimos anos. Curitiba e região metropolitana não mais se apresentam como área de maior incidência em acidentes loxoscélicos; por outro lado, tem ocorrido aumento significativo destes acidentes no sul do estado.

Estudos ecológicos e comportamentais da loxosceles (Fisher, 2002) mostram que a *L. laeta*, originária da América do Sul, foi dispersa para várias partes do mundo por intermédio do transporte passivo. Tem preferência por ambiente antrópico, assim como a *L. intermedia*, porém apresenta menor atividade de locomoção fora da teia, estando associada a um hábito mais especialista. Contribuem também para uma menor dispersão a restrição a certos tipos de ambiente e a sua maior agressividade. Já a *L. intermedia*, por apresentar atividade de locomoção frequente fora da teia, somada a um hábito mais generalista, tem uma distribuição mais ampla, o que possibilita que esta espécie estabeleça, com sucesso, grandes populações em outros locais, podendo agravar o quadro do loxoscelismo em nosso país.

O aumento do número de acidentes por *Loxosceles intermedia* (aranha marrom), concentrados em Curitiba e região metropolitana, aliado à ausência de um soro específico para o tratamento das conseqüências clínicas da picada estimularam o desenvolvimento e produção do soro antiloxoscélico, proporcionando uma alternativa terapêutica com maior disponibilidade e especificidade. O produto é desenvolvido a partir do veneno das três espécies de aranha marrom: *Loxosceles intermedia*, *Loxosceles laeta* e *Loxosceles gaucho*.

Dados epidemiológicos, estudos ecológicos e resultados de pesquisas indicaram que epítomos diferentes podem estar presentes nas principais proteínas responsáveis pela

atividade tóxica dos venenos loxoscélicos (Guilherme, Fernandes & Barbaro, 2001) e enfatizaram as diferenças na composição e toxicidade dos venenos loxoscélicos. Isso indica que a soroterapia efetiva deve conter anticorpos contra todas as espécies de importância médica (Guilherme, Fernandes & Barbaro, 2001). A partir de 1999 foram adicionadas ao soro antiloxoscélico as frações anti *L. gaucha* e *L. laeta*.

Estudos realizados no CPPI (Abreu et al., 2000) demonstram uma maior reatividade antigênica do soro antiloxoscélico poliespecífico (*L. gaucha*, *L. laeta* e *L. intermedia*) em face dos três venenos, mostrando ser este mais efetivo do que o soro antiloxoscélico (*L. intermedia*) e antiaracnídico, pelos métodos de soroneutralização em orelha de coelho (Furlanetto, 1961), soroneutralização em dorso de coelho (Barbaro, 1996) e reatividade antigênica pelo método de Elisa modificado (Braz et al., 1999).

PERSPECTIVAS FUTURAS

A produção de imunobiológicos está regulamentada por legislação federal, e esta, por causa da importância e do risco desses produtos, exige de empresas privadas e públicas competência comprovada para a execução dessa atividade. Tal competência traduz-se em estrutura técnica (recursos humanos capacitados, equipamentos adequados, processos validados, procedimentos operacionais que garantam qualidade assegurada e a rastreabilidade dos produtos) e estrutura física (área de produção em consonância com as exigências das BPF).

As crescentes pressões por melhor desempenho das instituições públicas obrigam-nas a tornarem-se inovadoras e flexíveis, visando ao atendimento das necessidades dos clientes, gerando receitas em vez de despesas, financiando resultados e não recursos, possibilitando a captação de recursos necessários e sua aplicação de forma racional e competente.

Em atendimento a essas exigências, o CPPI tem como objetivos:

- ▶ operacionalizar ações com foco em resultados e impacto na sociedade, obtendo retorno social dos investimentos propostos por meio da implantação e desenvolvimento de novos serviços e produtos;
- ▶ ampliar beneficiados e clientes, por meio da exploração de oportunidades de fornecimento de produtos e serviços a outras instituições, reduzindo os custos de produção, otimizando a capacidade instalada e propiciando o acesso a esses produtos e serviços, que na sua maioria não são ofertados pela iniciativa privada;
- ▶ implementar o relacionamento entre o CPPI/Isep/Sesa e outras instituições de modo a atender, de forma ágil, as demandas epidemiológicas;
- ▶ estimular a área de pesquisas e tornar viável o financiamento para o desenvolvimento de novos produtos e tecnologias de produção, as quais poderão ser repassadas para outras instituições e empresas com retorno do investimento ao Estado e propiciando o seu acesso à comunidade;
- ▶ atender a todas as exigências legais que permeiam a produção de imunobiológicos, de forma a capacitar-se para a ampliação do fornecimento nacional e para o mercado internacional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABREU, J. C. et al. *Produção do soro antiloxoscélico poliespecífico e comparação de sua eficácia com outros soros antiloxoscélicos*. Relatório Técnico. CPPI/Sesa-PR, 2000.
- BARBARO, K. C. et al. Identification and neutralization of biological activities in the venoms of *Loxosceles* spiders. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 29:1.491-1.497, 1996.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos*. Fundação Nacional de Saúde/Coordenação de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos. Brasília: Cenepi, 1999.
- BRAZ, A. et al. Development and evaluation of the neutralizing capacity of horse antivenom against the Brazilian spider *Loxosceles intermedia*. *Toxicon*, 37:1.323-1.328, 1999.
- CPPI. Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos. *Proposta de consolidação do CPPI como instituição de produção e pesquisa*. Piraquara-Pr, jun. 2002a.
- CPPI. Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos. *Relatório anual de avaliação – 2002*. Piraquara-PR, dez. 2002b.
- CPPI. Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos. *Relatório de Gestão – 2002*. Piraquara-Pr, abr. 2003.
- FISCHER, M. L. *Utilização do habitat por Loxosceles intermedia Mello-Leitão, 1934 e Loxosceles laeta (NICOLET, 1849) no município de Curitiba, PR: uma abordagem experimental sobre aspectos ecológicos e comportamentais*. Tese de Doutorado, Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2002.
- FURLANETTO, R. S. *Estudos sobre a preparação do soro antiloxoscélico*. Tese de livre-docência, São Paulo: Faculdade de Farmácia e Odontologia, Universidade de São Paulo, 1961.
- GUILHERME, P.; FERNANDES, I. & BARBARO, K. Neutralization of dermonecrotic and lethal activities and differences among 32-35 kDa toxins of medically important *Loxosceles* spider venoms in Brazil revealed by monoclonal antibodies. *Toxicon*, 39:1.333-1.342, 2001.
- MARQUES DA SILVA, E. & FISCHER, M. L. Occurrence of species of the genus *Loxosceles* in Paraná State. In: REUNIÃO CIENTÍFICA ANUAL DO INSTITUTO BUTANTAN, 2000, São Paulo. *Anais...* São Paulo, 2000. p. 51.
- RIBEIRO, L. A. et al. Epidemiologia do acidente por aranhas do gênero *Loxosceles* Heineken e Lowe (*Loxoscelidae*) no Estado do Paraná (Brasil). *Memórias do Instituto Butantan*, 55(1):19-26, 1993.
- SEZERINO, M. L. et al. A clinical and epidemiological study of *Loxosceles* spider envenoming in Santa Catarina, Brazil. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 92:546-548, 1998.
- WHITE, J.; CARDOSO, J. L. & FAN, H. W. Clinical toxicology of spider bites. In: MEIER, J. & WHITE, J. (Eds.) *Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons*. Boca Raton: CRC Press, 1995.