

VACINAS

2

KITS DE REATIVOS
PARA DIAGNÓSTICO

8

BIOFÁRMACOS

16

DESENVOLVIMENTO
TECNOLÓGICO

18



Fortalecendo o Programa Nacional de Imunizações

As vacinas agem sobre o sistema imunológico das pessoas, fazendo com que elas formem anticorpos e criem defesas contra determinada doença. São obtidas por meio do microorganismo causador da enfermidade, podendo ser constituídas de moléculas ou microorganismos (mortos ou vivos atenuados). De origem viral ou bacteriana, as vacinas protegem os indivíduos de diversas enfermidades.

Para o controle de doenças imunopreveníveis, o uso de vacinas têm melhor relação custo-benefício do que o de medicamentos para a cura. Embora não existam ainda vacinas contra todas as doenças, instituições do mundo inteiro investem cada vez mais no desenvolvimento destes imunobiológicos, que resultam de muitos anos de investimento em pesquisa científica e tecnologia.

As vacinas são seguras e essenciais para a saúde pública. Doenças como varíola e poliomielite foram declaradas erradicadas no Brasil graças à vacinação. Outras enfermidades, como o sarampo e a rubéola, estão sendo eliminadas por meio da imunização da população. No país, as vacinas do calendário básico são oferecidas gratuitamente nos postos de vacinação de todo o território nacional ou por equipes de vacinadores que as levam a áreas de difícil acesso. O governo brasileiro também realiza campanhas de vacinação quando necessário.

Além disso, por meio dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE's), o Ministério da Saúde consegue beneficiar uma parcela da população que, por motivos biológicos, não pode utilizar as vacinas de rotina disponíveis na rede pública de saúde.

Bio-Manguinhos produz as vacinas contra:

- Febre amarela
- DTP* (difteria, tétano, coqueluche) e Hib (*Haemophilus influenzae* tipo b) - tetravalente
- Hib (*Haemophilus influenzae* tipo b)
- Meningite A e C
- Poliomielite
- Sarampo, caxumba e rubéola - tríplice viral

* Bulk produzido pelo Instituto Butantan.

Febre amarela

É uma doença infecciosa grave, causada por vírus e transmitida por vetores. As primeiras manifestações da doença são repentinas: febre alta, calafrios, cansaço, dor de cabeça, dor muscular, náuseas e vômitos por cerca de três dias. Na forma mais grave da febre amarela, o indivíduo pode apresentar os seguintes sintomas: insuficiência hepática e renal, olhos e pele amarelados e manifestações hemorrágicas. Em áreas florestais, o vetor de transmissão é o mosquito *Haemagogus*. Já no meio urbano, é o mosquito *Aedes aegypti* (o mesmo da dengue).

Bio-Manguinhos é internacionalmente reconhecido como fabricante da vacina contra febre amarela (antiamarilica). Desde 1937, as preparações vacinais são obtidas em seus laboratórios a partir da cepa atenuada 17D do vírus da febre amarela, cultivada em ovos embrionados de galinha livres de agentes patogênicos específicos, de acordo com as normas estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

O Ministério da Saúde, através do Programa Nacional de Imunizações, recomenda que a vacina seja aplicada a partir dos seis meses de vida, sendo importante o reforço de, no mínimo, dez em dez anos, especialmente para quem vive ou vai viajar para regiões endêmicas.

A vacina contra febre amarela pode ser administrada simultaneamente com qualquer vacina (DT, TT, DTP, BCG, poliomielite, hepatite B, Hib), inclusive outras vacinas inje-

táveis de vírus vivo (sarampo; sarampo, caxumba e rubéola; sarampo e rubéola; varicela), desde que os pontos de aplicação sejam diferentes. A única exceção é a vacina contra a cólera: estas duas vacinas devem ser aplicadas com um intervalo de pelo menos três semanas. A imunidade contra febre amarela ocorre a partir do décimo dia após a vacinação, perdurando por um período de, no mínimo, dez anos. Respeitadas as suas contra-indicações, a vacina produzida por Bio-Manguinhos tem um perfil de segurança bem estabelecido ao longo de mais de seis décadas de uso no Brasil e no exterior, tendo sido utilizadas mais de 300 milhões de doses desde então. Todavia, a partir de 1999, foram registrados três casos de eventos adversos sérios fatais, associados à vacinação. Um Comitê Internacional de Peritos, organizado pelo Ministério da Saúde do Brasil, estudou detalhadamente os casos e concluiu que são eventos raríssimos, determinados por fatores estritamente individuais. Vacinas de outros produtores mundiais, utilizando a cepa 17D, também apresentaram este tipo de reação adversa.

A vacina contra febre amarela de Bio-Manguinhos é injetável, monovalente, produzida a partir do vírus vivo atenuado e utilizada para a imunização de adultos e crianças a partir dos seis meses de idade. É um produto liofilizado, que deve ser reconstituído somente com o diluente estéril fornecido especificamente para esta finalidade e é apresentada em cinco e 50 doses. Desde 2001, o Instituto recebeu a certificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para esta vacina, que já foi exportada para cerca de 60 países.



Poliomielite (vírus vivos atenuados)

A poliomielite é uma doença infecto-contagiosa aguda, causada pelo poliovírus. Ocorre com maior frequência em crianças menores de quatro anos, mas adultos também podem ser contaminados. A maior parte das infecções apresenta poucos sintomas e estes são parecidos com os de outras doenças virais (febre e dor de garganta) ou infecções gastrointestinais como náusea, vômito, constipação, dor abdominal e, raramente, diarreia. Cerca de 1% dos infectados pode desenvolver a forma paralítica da doença que pode causar seqüelas permanentes, insuficiência respiratória e levar à morte. A transmissão do vírus da poliomielite ocorre por contato fecal-oral (em baixas condições sanitárias e de higiene) ou forma oral-oral (ao falar, tossir ou espirrar), o que é crítico quando as condições sanitárias e de higiene são inadequadas.



DTP e Hib – Tetravalente

A difteria é uma doença bacteriana aguda cujas lesões são membranas branco-acinzentadas aderentes, circundadas por processo inflamatório que invade as estruturas vizinhas, localizadas com mais frequência nas amídalas, laringe e nariz. A doença compromete o estado geral do paciente que apresenta febre, cansaço, palidez e dor de garganta. Em casos mais graves pode haver edema intenso no pescoço, aumento de gânglios linfáticos na região e até asfixia mecânica aguda pela obstrução causada pela placa. O bacilo causador da enfermidade (*Corynebacterium diphtheriae*) é transmitido através das secreções nasais. Também pode ocorrer a transmissão indireta, por meio de objetos que tenham sido contaminados recentemente.

O tétano é uma infecção aguda e grave, causada pela toxina do bacilo tetânico (*Clostridium tetani*), que entra no organismo através de ferimentos ou lesões de pele e não é transmitido de um indivíduo para o outro. Quando é decorrente de acidentes, a doença se manifesta por aumento da tensão muscular geral e pode levar à morte. O doente pode sofrer de crises de contraturas, desencadeadas por estímulos luminosos, sonoros ou manipulação da pessoa. Já o tétano neonatal é decorrente da contaminação do cordão umbilical em recém-nascido. Neste caso, o sistema ner-

A poliomielite não tem tratamento específico e programas de saneamento básico são essenciais para a prevenção da doença. No Brasil, a poliomielite já teve alta incidência. Atualmente, encontra-se erradicada, em virtude das ações de imunização e vigilância epidemiológica desenvolvidas de 1980 até 1994, quando o país recebeu o “Certificado de Erradicação da Transmissão Autóctone do Poliovírus Selvagem nas Américas”.

A vacina contra poliomielite produzida por Bio-Manguinhos é manufaturada a partir do concentrado viral monovalente (bulk) importado, de acordo com as especificações e normas da Organização Mundial de Saúde (OMS). É aplicada via oral, é trivalente, produzida a partir da formulação de vírus atenuados Sabin tipos I, II e III, e apresentada em bisnagas de 25 doses. O estímulo dos mecanismos imunitários é quase imediato, observando-se uma elevação no nível de anticorpos circulantes na semana da ingestão em primovacina-dos e depois de 48 horas nos revacinados. Este imunizante é fornecido aos postos da rede municipal de saúde e durante as campanhas nacionais de vacinação. A Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI), do Ministério da Saúde do Brasil, recomenda que a vacina contra poliomielite seja aplicada aos dois, quatro, seis e 15 meses de vida, com reforço anual durante as campanhas de vacinação até que a criança complete cinco anos.

voso é afetado e a criança tem dores fortes e contrações, chora bastante, sentindo dificuldade para mamar. A transmissão desta doença ocorre pela introdução dos esporos da bactéria em ferimentos externo. O tétano não é contagioso, porém, mesmo aqueles que já contraíram a doença, não adquirem anticorpos para evitá-lo novamente. A vacinação é a única forma de proteção.

A coqueluche é uma doença infecciosa aguda e transmissível, que compromete o aparelho respiratório (traquéia e brônquios), e é causada pela bactéria *Bordetella pertussis*. A doença evolui em três fases sucessivas. A fase catarral inicia-se com sintomas leves: febre, coriza, mal-estar e tosse seca. Em seguida, há acessos de tosse seca contínua. Na fase aguda, os acessos de tosse são finalizados por inspiração forçada e prolongada, vômitos que provocam dificuldade de beber, comer e respirar. Bebês menores de seis meses são os mais propensos a apresentar formas graves da doença, que podem causar desidratação, pneumonia, convulsões, lesão cerebral e levar à morte. A transmissão acontece pelo contato direto, através de gotículas de saliva expelidas por tosse, espirro ou ao falar e também pode ser transmitida pelo contato com objetos contaminados.

A vacina combinada contra DTP e Hib é também chamada tetravalente, já que protege contra difteria, tétano, coqueluche e infecções graves causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b. Bio-Manguinhos iniciou a produção desse imunizante em 2001, em parceria com o Instituto Butantan – que fabrica as frações DTP, enquanto Bio-Manguinhos produz a fração Hib. A vacina DTP e Hib é injetável e sua apresentação é em cinco doses. É indicada para bebês a partir de dois meses e sua administração deve seguir o esquema adotado pelo Programa Nacional de Imunizações, que recomenda três doses: com dois, quatro e seis meses de vida. Caso o esquema não possa ser cumprido, recomenda-se completá-lo até os 12 meses.

A tetravalente consiste na combinação de vacinas distintas: vacina polissacarídica contra *Haemophilus influenzae* tipo b, conjugada com proteína tetânica, sob a forma de pó liofilizado e vacina tríplice adsorvida contra difteria, tétano e pertussis (coqueluche), sob a forma de suspensão injetável.

As vacinas conjugadas de polissacarídeos-proteínas fazem parte de uma nova classe de vacinas, planejadas para imunizar bebês contra doenças causadas por bactérias cuja virulência está ligada à presença de cápsula de polissacarídeos extracelulares. Isto inclui a cepa *Haemophilus*

influenzae tipo b (Hib), que produz uma cápsula de polissacarídeos consistindo de unidades alternadas de ribose e ribitol, covalentemente agrupadas por um fosfato através de ligações de diéster fosfórico. O polissacarídeo de Hib é preparado a partir da cepa virulenta 20.752 e, após ativação com brometo de cianogênio e extração com um separador de hidrazida adípica, é combinado à anatoxina tetânica através de condensação com carbodiimida. Após a purificação, o conjugado é liofilizado em presença de lactose como estabilizador. Estes conjugados foram avaliados em bebês e todos efetivamente elevaram a resposta dependente da célula T. Demonstrou-se clinicamente que as vacinas conjugadas Hib são capazes de induzir imunidade de proteção nos grupos etários mais expostos, isto é, bebês nos primeiros meses de vida. Não se deve usar a vacina DTP e Hib em crianças a partir de sete anos, adultos e idosos.

No Brasil, a administração em larga escala da vacina combinada contra DTP e Hib causou drástica redução (cerca de 95%) na incidência das meningites por *Haemophilus influenzae* tipo b e em 20% das pneumonias causadas pelo mesmo vírus. Tem sido observada também a manutenção de baixa incidência das outras doenças para as quais a vacina está indicada.

Hib - *Haemophilus influenzae* tipo b

Haemophilus influenzae tipo b (Hib) é uma bactéria que atinge principalmente crianças até cinco anos, causando infecções que começam geralmente no nariz e na garganta, mas podem se espalhar para outras partes do corpo. Esta bactéria pode causar diferentes doenças infecciosas com complicações graves como pneumonia, inflamação na epiglote, dor de ouvido, infecção generalizada na corrente sanguínea, inflamação do pericárdio, inflamação das articulações e sinusite. Uma das piores doenças causadas pela bactéria *Haemophilus influenzae* tipo b é a meningite, que geralmente tem um início súbito com febre, dor de cabeça intensa, náuseas, vômitos e rigidez de nuca. Seqüelas graves ocorrem de 3% a 5% dos sobreviventes de meningite por Hib como déficit auditivo grave e lesões cerebrais permanentes. Sua transmissão ocorre pelo contato com pessoas infectadas com a bactéria, através das secreções da mucosa nasal. A vacinação é a única forma de se prevenir contra a doença e sua eficácia é de 95% a 100% após a aplicação do esquema completo de imunização. A maior parte das crianças deve tomar a vacina contra Hib de acordo com o calendário vacinal: aos dois, quatro e seis meses de vida. Crianças com mais de cinco anos geralmente não precisam ser vacinadas contra Hib.

A vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) produzida por Bio-Manguinhos é injetável, polissacarídica, monovalente, conjugada e é apresentada em uma ou cinco doses. É uma vacina liofilizada do polissacarídeo capsular polirribosilribitol fosfato (PRP) purificado de Hib, covalentemente ligado à anatoxina tetânica. O polissacari-

deo de Hib é preparado a partir do polissacarídeo purificado, produzido por fermentação, utilizando cepa 20.752 e, após ativação com brometo de cianogênio e extração com um separador adípico de hidrazida, é combinado à anatoxina tetânica através de condensação com carbodiimida. Após a purificação, o conjugado é liofilizado em presença de lactose como estabilizador. A vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b atende os requisitos da OMS para fabricação de substâncias biológicas e de vacinas conjugadas Hib.



Sarampo, caxumba e rubéola – Tríplice viral

O sarampo é uma doença infecciosa aguda, viral, transmissível e muito comum na infância. Os sintomas iniciais são: febre acompanhada de tosse persistente, irritação ocular e corrimento do nariz. Após estes sintomas, geralmente há o aparecimento de manchas avermelhadas no rosto, que progridem em direção aos pés, com duração mínima de três dias. Além disso, pode causar infecção nos ouvidos, pneumonia, ataques (convulsões e olhar fixo), lesão cerebral e morte. As bactérias podem atingir as vias respiratórias, causar diarreias e até infecções no encéfalo. A transmissão ocorre de pessoa a pessoa, geralmente por tosse, espirros, fala ou respiração. A suscetibilidade ao vírus do sarampo é geral e a única forma de prevenção é a vacinação. Apenas os lactentes cujas mães já tiveram sarampo ou foram vacinadas possuem, temporariamente, anticorpos transmitidos pela placenta, que conferem imunidade geralmente ao longo do primeiro ano de vida. Com o reforço das estratégias de vacinação, vigilância e demais medidas de controle que vêm sendo implementadas em todo o continente americano desde o final dos anos 90, o Brasil e os demais países das Américas vêm conseguindo manter suas populações livres do sarampo. Atualmente, há o apenas registro de casos importados. Os principais grupos de risco desta doença são as pessoas de seis meses a 39 anos de idade.

A caxumba tem um período de incubação de duas ou três semanas. Seus primeiros sintomas são febre, calafrios, dores de cabeça, musculares e ao mastigar ou engolir, além de fraqueza. Uma das principais características da doença é o aumento das glândulas salivares próximas aos ouvidos, que fazem o rosto inchar. Nos casos graves, a caxumba pode causar surdez, meningite e, raramente, levar à morte. Após a puberdade, pode causar inflamação e inchaço doloroso dos testículos (orquite) nos homens ou dos ovários (ooforite) nas mulheres e levar à esterilidade. A caxumba é altamente contagiosa e causada pelo vírus *Paramyxovirus*, transmitido por contato direto com gotículas de saliva ou perdigotos de pessoas infectadas. A melhor maneira de evitar a caxumba é através da vacinação aos 15 meses de vida.

A rubéola é uma doença infecto-contagiosa, causada pelo *Rubella* vírus e acomete, principalmente, crianças entre cinco e nove anos.

A transmissão acontece de uma pessoa a outra, geralmente pelas secreções respiratórias dos doentes. Após um período de incubação, que varia de duas a três semanas, mostra seus primeiros sintomas: febre baixa, surgimento de gânglios linfáticos e de manchas rosadas que se espalham primeiro pelo rosto e depois pelo resto do corpo. Apesar de não ser grave, a rubéola é particularmente perigosa na forma congênita. Neste caso, pode deixar sequelas irreversíveis no feto como: glaucoma, catarata, malformação cardíaca, retardo no crescimento, surdez e outras. A imunidade é adquirida pela infecção natural ou por vacinação, sendo duradoura após infecção natural e permanecendo por quase toda a vida após a vacinação. Para diminuir a circulação do vírus da rubéola, vacinar é essencial. Todos os adolescentes e adultos (homens e mulheres) também precisam tomar a vacina tríplice viral ou a vacina dupla viral (contra difteria e tétano), especialmente mulheres que não tiveram contato com a doença. As mulheres em idade fértil devem evitar a gestação por 30 dias após a vacinação e gestantes não podem ser vacinadas.

As crianças devem tomar duas doses da vacina combinada contra rubéola, sarampo e caxumba (tríplice viral): a primeira, com um ano de idade; a segunda dose, entre quatro e seis anos. Os adolescentes, adultos (homens e mulheres) e, principalmente, no contexto atual do risco de importação de casos, os pertencentes ao grupo de risco, também devem tomar a vacina tríplice viral ou dupla viral (contra tétano e difteria). A vacina combinada contra sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral) é injetável. Trata-se de uma preparação mista liofilizada das cepas de vírus atenuados de sarampo (cepa Schwarz), caxumba (cepa RIT 4385, derivada da cepa Jeryl Lynn) e rubéola (cepa Wistar RA 27/3), separadamente obtidas por propagação, em culturas de tecido de ovos embrionados de galinha (caxumba e sarampo) ou células diplóides humanas MRC5 (rubéola). A vacina é apresentada em frasco-ampola de dez doses.



A vacina tríplice viral atende aos requisitos da Organização Mundial da Saúde para a fabricação de substâncias biológicas e para vacinas contra sarampo, caxumba e rubéola, e vacinas combinadas (de vírus vivo). Em estudos clínicos, este produto demonstrou ser altamente imunogênico. Anticorpos contra o sarampo foram detectados em 98,0% dos vacinados anteriormente soronegativos, contra a caxumba em 96,1%, e contra a rubéola em 99,3% deles. Em estudos comparativos, anticorpos contra sarampo, caxumba e rubéola foram detectados em 98,7%, 95,5% e 99,5% dos va-

cinados anteriormente soronegativos que receberam a vacina produzida por Bio-Manguinhos, comparados a 96,9%, 96,9% e 99,5% no grupo que recebeu uma vacina combinada contra sarampo, caxumba e rubéola tomada como referência. Indivíduos submetidos a acompanhamento por até 12 meses após a vacinação permaneceram todos soroprotetidos para sarampo e rubéola e 88,4% persistiram soroprotetidos para caxumba. Esta porcentagem está de acordo com o que foi observado para vacina de referência contra sarampo, caxumba e rubéola (87%).



Meningite A e C (polissacarídica)

A meningite é a inflamação das meninges, membranas que envolvem o cérebro. A doença pode ser causada por vários tipos de micróbios, entre eles o meningococo, principal agente durante as epidemias. Trata-se de uma doença grave, que envolve o sistema nervoso central e pode levar à morte. Os principais sintomas são: febre alta, dor de cabeça intensa, náuseas, vômitos, rigidez de nuca e, algumas vezes, manchas na pele (tipo picada de mosquito). Em crianças pequenas, há também o abaulamento de fontanela (moleira inchada).

Apesar de grave, a meningite bacteriana tem cura, desde que diagnosticada rapidamente e tratada com antibiótico apropriado. O micróbio pode ser transmitido da garganta de uma pessoa a outra, através de gotículas da tosse, espirro e beijo. Algumas pessoas que abrigam o meningococo na garganta podem retransmiti-lo, mesmo sem estarem doentes: são os chamados portadores sãos. A meningite atinge pessoas de todas as idades, sendo as crianças menores de cinco anos normalmente as mais afetadas. Algumas medidas de controle são essenciais para prevenir epidemias de meningite: o diagnóstico precoce com a internação de pacientes com sintomas da doença; a vacinação das pessoas em contato muito próximo com enfermos e a vacinação das pessoas com maior risco de adquirir a doença, como as submetidas à retirada cirúrgica do baço (esplenectomizados), as portadoras de disfunção do baço (asplenia funcional da anemia falciforme, da talassemia) ou aquelas com deficiências de imunoglobulinas e do complemento.

Existem vários sorogrupos da bactéria *Neisseria meningitidis* ou meningococo: A, B, C, Y e W-135. A prevalência de um ou outro sorotipo está associada a região geográfica. Bio-Man-

guinhos vem produzindo a vacina contra meningite A e C desde a década de 70, graças a um acordo de cooperação técnica com o Instituto Mérieux, da França. A vacina consiste de polissacarídeos capsulares dos sorogrupos A e C de *Neisseria meningitidis* e é fornecida como pó liofilizado para reconstituição com diluente para injeção que acompanha o produto. Cada dose de 0,5 mL do produto reconstituído contém 50µg de polissacarídeo A, 50µg de polissacarídeo C e lactose como excipiente. O diluente constitui-se de salina tamponada estéril e apirrogênica. Conforme as recomendações do Programa Nacional de Imunizações, a vacina deve ser administrada em dose única (a mesma para adultos e crianças). Poucos dias depois da aplicação, ocorre a efetiva imunização, que se mantém em níveis adequados por, no máximo, três anos.

A vacina contra meningite A e C protege contra doença meningocócica, principalmente meningites e meningococemias. Porém, não confere proteção contra outras meningites, como as provocadas por *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* do sorogrupo B e outros sorogrupos não contidos na vacina. Ela é indicada para imunização ativa de adultos e crianças a partir de dois anos, sendo recomendada para controle de surtos de doenças meningocócicas através de vacinações em larga escala da população sob risco. A duração da imunidade está estimada em três anos em crianças em idade escolar e adultos, sendo levemente menor em crianças abaixo de quatro anos. A vacina pode ser administrada de forma segura e eficaz ao mesmo tempo, desde que em locais diferentes, com outras vacinas, tais como: BCG, DTP, sarampo, poliomielite (oral ou injetável), hepatite B e febre amarela, bem como suplemento de vitamina A.



Qualidade em diagnósticos para atender a saúde pública brasileira

São insumos ou conjunto de insumos usados na detecção de antígenos ou anticorpos, visando obter um diagnóstico laboratorial para determinada doença. Bio-Manguinhos produz uma diversificada linha de kits de reativos e insumos para diagnóstico, além de painéis sorológicos necessários ao controle de qualidade. Em apoio a programas prioritários do Ministério da Saúde, o Instituto tem ofertado kits para diagnóstico laboratorial de doenças importantes em saúde pública: Aids, leishmaniose, Chagas, leptospirose e dengue.

O kit teste rápido HIV-1/2 produzido por Bio-Manguinhos, por exemplo, possibilita o diagnóstico em locais de difícil acesso ou comunidades desprovidas de infra-estrutura laboratorial. Este produto é essencial para evitar a transmissão vertical do HIV (de mãe para filho no momento do parto ou durante a amamentação). É utilizado em gestantes que não realizaram o teste anti-HIV durante o pré-natal e, no momento do parto, ainda desconhecem seu status sorológico. Os kits de reativos para diagnóstico também são usados em amostras colhidas de profissionais de saúde, vítimas de acidentes ocupacionais.

Estes produtos apresentam diversas vantagens: metodologia de simples execução, possibilidade de automação, boa sensibilidade e especificidade. O Instituto também atua no desenvolvimento de novos kits de reativos para diagnóstico e no aperfeiçoamento dos existentes.

Bio-Manguinhos produz os seguintes kits de reativos para diagnóstico:

- dengue EIE IgM;
- doença de Chagas EIE e IFI;
- HIV-1 IFI;
- HIV-1/2 teste rápido;
- leptospirose humana EIE;
- leishmaniose humana IFI;
- leishmaniose canina EIE e IFI.

Produz os seguintes painéis sorológicos:

- HIV;
- HTLV;
- doença de Chagas;
- sífilis;
- hepatite B e C.

Produz anticorpos monoclonais contra:

- antígeno de superfície do vírus da hepatite B, visando o estudo da sua caracterização estrutural e funcional para a revisão da especificidade de seus subtipos e o desenvolvimento de conjuntos para o diagnóstico sorológico;
- antígeno purificado GP51/25 do *Trypanosoma cruzi*, visando o desenvolvimento de reativo para diagnóstico para doença de Chagas;
- antígeno b-galactosidase + peptídeo extraído do citosol de *T. cruzi*;
- duplete proteico de 28-30KDa do *Mycobacterium bovis* BCG;
- imunoglobulinas humanas G e M;
- proteínas de membrana externa (OMPs), polissacarídeo e lipooligosacarídeo de *Neisseria meningitidis*, visando o desenvolvimento da vacina contra meningite B;
- antígenos de *Leptospira interrogans* sorovar Copenhagen;
- proteínas de *Salmonella typhi* T0-S.2154; proteínas do vírus da hepatite C;
- proteínas do vírus da hepatite A;
- desenvolvimento de AcsMns para citrulina; proteínas do vírus vacinal da febre amarela (17DD);
- proteínas do vírus vacinal do sarampo (CAM 70);
- antígenos do *Mycoplasma mycoides* caprino e proteína NS1 do vírus da dengue, tipo 2, expressa em *E. coli*.

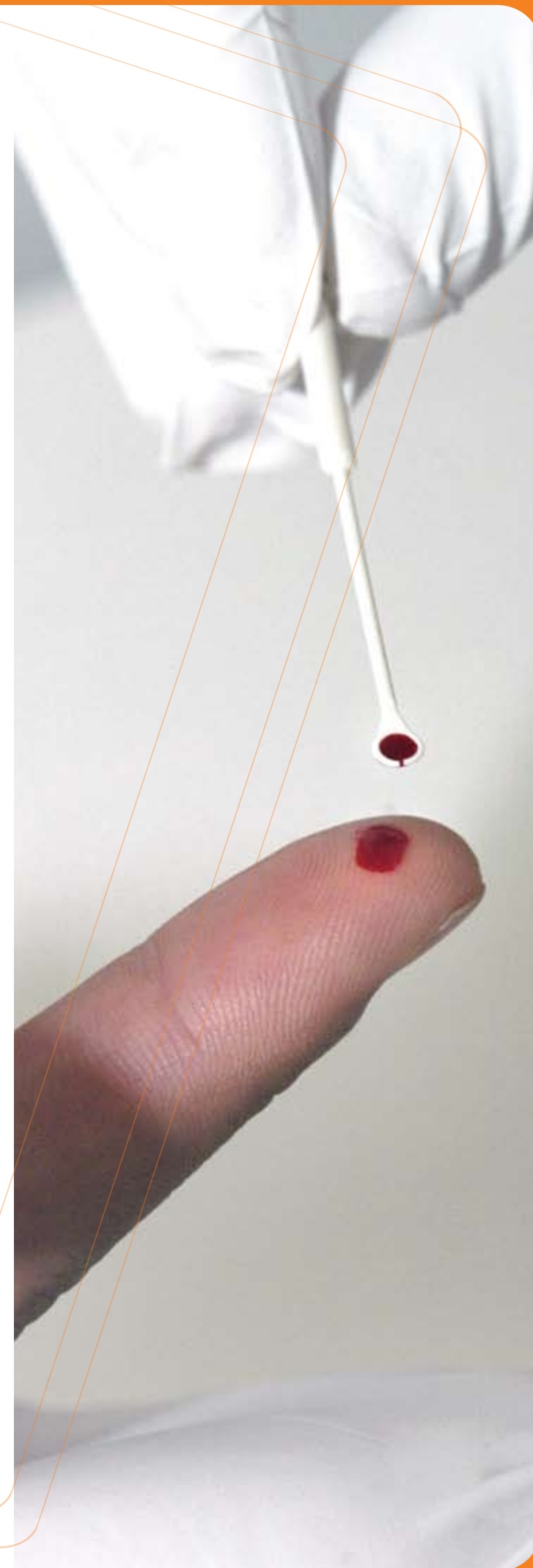
Bio-Manguinhos também produz:

- conjugado anti-Ig humano.

Dengue

Kit EIE IgM – Ensaio Imunoenzimático (EIE) para detecção de imunoglobulina M anti-dengue

Material fornecido para 384 reações ou para 96 reações. Este teste imunoenzimático é baseado no princípio do sanduíche duplo, no qual os anticorpos específicos para a cadeia μ da imunoglobulina M (anti- μ) são adsorvidos na fase sólida. Na etapa seguinte, adicionam-se as amostras que, caso contenham o anticorpo IgM, se ligarão aos anticorpos anti- μ da fase sólida. A seguir, adicionam-se os antígenos da dengue, tipos 1, 2 e 3, que se ligarão aos anticorpos específicos IgM das amostras reagentes. Acrescenta-se então o conjugado composto de anticorpos anti-dengue específicos, ligados à enzima peroxidase. Para evidênciação da reação, utiliza-se uma substância cromógena (tetrametilbenzidina-TMB) que, pela ação da peroxidase com o peróxido de hidrogênio, forma um composto de coloração azul turquesa. Ao adicionar-se o ácido sulfúrico, a reação é interrompida e passa a apresentar uma coloração amarela, em caso positivo (reagente). Nas cavidades em que não houver anticorpos específicos, não haverá desenvolvimento de cor, o que caracteriza uma reação negativa (não reagente). Os resultados podem ser avaliados por meio de um espectrofotômetro para microplaca em comprimento de onda de 450 nm.



Doença de Chagas

Kit EIE IgM – Ensaio imunoenzimático para diagnóstico da doença de Chagas

Conjunto para diagnóstico da infecção pelo *Trypanossoma cruzi* por ensaio imunoenzimático em soro ou plasma humanos. Material fornecido para 384 reações.

Este teste consiste na reação de soros humanos com antígenos solúveis e purificados de *T. cruzi*, obtidos a partir de cultura in vitro, que são previamente adsorvidos nas cavidades de microplacas/strips (fase sólida). A seguir, adicionam-se, devidamente diluídos, os controles do teste e as amostras a serem analisadas, que, possuindo anticorpos específicos, vão se fixar aos antígenos. Na etapa seguinte, ao se adicionar uma anti-imunoglobulina humana marcada com a enzima peroxidase, esta se ligará aos anticorpos, caso estejam presentes. Para evidênciação da reação, utiliza-se uma substância cromógena (tetrametilbenzidina-TMB), que pela ação da peroxidase com o peróxido de hidrogênio forma um composto de coloração azul turquesa. Adicionando o ácido sulfúrico, que interrompe a reação, passa a apresentar uma

coloração amarela em caso positivo (reagente). Nas cavidades em que não houver anticorpos específicos, não haverá desenvolvimento de cor, o que caracteriza uma reação negativa (não reagente). Os resultados podem ser avaliados por meio de um espectrofotômetro para microplaca em comprimento de onda de 450 nm.

Kit IFI – Imunofluorescência indireta para diagnóstico da infecção pelo *T. cruzi*

Sistema para diagnóstico da infecção pelo *Trypanossoma cruzi* por imunofluorescência em soro ou plasma humanos. Material fornecido para 600 reações.

Este teste consiste na reação de soros ou plasmas humanos, com os parasitas fixados (*T. cruzi*), em lâminas de microscopia para fluorescência. A reação entre o antígeno fixado e o anticorpo presente nas amostras é visualizada após a adição de anti-imunoglobulina humana (Ig), conjugada com isotiocianato de fluoresceína. Para a leitura da reação deve-se utilizar microscópio para fluorescência. É recomendada a utilização de pelo menos duas metodologias, de princípios diferentes, para caracterização do diagnóstico laboratorial da doença de Chagas, devendo-se ainda, considerar o diagnóstico clínico.

HIV/Aids

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus, identificado em 1983 como agente etiológico da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (Aids). A Aids é caracterizada por mudanças na população de linfócitos T, que tem um papel chave no sistema imunológico. Nos indivíduos infectados o vírus causa uma redução da sub-população das células T, chamadas células T “helper”, que deixam estes pacientes suscetíveis a infecções oportunistas e certas malignidades.

Esta síndrome caracteriza-se pela diminuição das células envolvidas na indução de resposta imune, por infecções oportunistas múltiplas, neoplasias, além do comprometimento neurológico. Nesta síndrome, ocorre simultaneamente ausência de regulação, disfunção e deficiências imunológicas.

A Aids é um grave problema em saúde pública. Suas principais vias de transmissão são: relação sexual desprotegida, contaminação por sangue ou hemoderivados e a transmissão de mãe para filho durante o parto. Dentre as ações de prevenção e controle, o diagnóstico sorológico é um instrumento indispensável.

Conforme o relatório anual do Programa Conjuntos das Nações Unidas sobre HIV/Aids, existem no mundo aproximadamente 40 milhões de pessoas vivendo com este vírus. O número de pessoas que vivem com o HIV aumentou globalmente em comparação com os dois anos anteriores e o maior crescimento foi em regiões da Ásia Oriental, da Europa Oriental e da Ásia Central. A África Subsaariana é a região mais afetada, com aproximadamente dois terços do total mundial.



Kit teste rápido HIV1/2 – Teste rápido de triagem qualitativa para detecção de anticorpos para HIV-1/2

Teste de triagem de uso único, que utiliza um coquetel de antígenos para detectar anticorpos de HIV tipos 1 e 2 em soro, plasma ou sangue total humanos, em até 10 minutos. Material fornecido para 20 determinações.

O HIV é constituído por uma molécula de RNA protegida por um capsídeo e um envelope. O envelope do HIV é o principal alvo da resposta imune. A presença do vírus faz com que o sistema imune dos pacientes produza anticorpos anti-HIV. A detecção destes anticorpos pode ser usada como uma ferramenta de diagnóstico. O sistema do teste rápido HIV-1/2 produzido por Bio-Manguinhos utiliza antígenos fixados para a detecção de anticorpos para o HIV-1/2 em soro, plasma ou sangue total humanos.

O teste rápido HIV-1/2 é um teste de triagem de uso único, que usa um coquetel de antígenos para detectar anticorpos para HIV-1/2 em soro, plasma e sangue total humanos. O teste se baseia nas tecnologias de imunocromatografia e fluxo lateral. Resultados reativos são evidências de exposição ao HIV-1/2 e podem ser usados como suporte ao diagnóstico clínico. Este teste emprega a combinação de uma proteína conjugada com partículas de ouro coloidal e antígenos de HIV-1/2 ligados a uma fase sólida (membrana). A amostra é aplicada ao respectivo poço (S), seguida pela adição de um tampão de corrida. O tampão propicia o fluxo lateral dos componentes liberados, promovendo a ligação dos anticorpos aos antígenos. Os anticorpos presentes (caso existam) se ligam às proteínas específicas conjugadas ao ouro coloidal. No caso de uma amostra ser positiva, o complexo “imuno-conjugado” migra na membrana de nitrocelulose, sendo capturado pelos antígenos fixados na área do Teste (T) e produzindo uma linha roxa/rosa. Na ausência de anticorpos para HIV-1/2, a linha roxa/rosa não aparece na

área do teste. Em todos os casos, a amostra continua a migrar na membrana produzindo uma linha roxa/rosa na área de Controle (C), o que demonstra o funcionamento adequado dos reagentes.

IFI HIV-1 – Imunofluorescência Indireta (IFI) para diagnóstico da infecção pelo HIV-1

Teste por imunofluorescência para detecção de vírus de HIV do tipo 1 em soro ou plasma humanos. Material fornecido para 500 determinações.

Este teste consiste na reação de soros ou plasmas humanos com células K37-3 infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), fixadas em lâminas de microscopia para fluorescência. Aproximadamente 25%-35% das células possuem antígenos virais capazes de serem detectados em sua superfície. A reação entre o antígeno fixado e o anticorpo presente nas amostras é visualizada após a adição de anti-imunoglobulina humana (Ig), conjugada com isotiocianato de fluoresceína. Para a leitura da reação deve-se utilizar microscópio para fluorescência.

A sensibilidade e especificidade de 100% levaram em consideração os resultados obtidos de 2.000 amostras avaliadas através de ensaios enzimáticos de princípios metodológicos ou composição antigênica diferentes. Destas amostras, 20% ainda foram confirmadas pela metodologia de Western Blot, considerada Gold Standard para diagnóstico de HIV, que foram confrontadas com o IFI HIV-1. Diversos estudos foram realizados em nossos laboratórios, avaliando amostras conhecidas e caracterizadas como padrão, sob os aspectos de reprodutibilidade e repetitividade. As conclusões nos permitem determinar um período de um ano de validade para o produto, se acondicionado conforme as recomendações do Manual de Instruções de Uso, mantendo-se as mesmas características e padrões de qualidade.

Leishmaniose canina

Kit EIE leishmaniose canina – Ensaio imunoenzimático para diagnóstico da leishmaniose visceral canina

Ensaio imunoenzimático para detecção de leishmaniose em soro ou plasma de cães. Material fornecido para 384 reações.

Este ensaio consiste na reação de soros de cães com antígenos solúveis e purificados de leishmania obtidos a partir de cultura in vitro, previamente adsorvidos nas cavidades de microplacas/strips (fase sólida). A seguir adicionam-se, devidamente diluídos, os soros controle do teste e as amostras a serem analisadas, que, possuindo anticorpos específicos, se fixarão aos antígenos. Na etapa seguinte, ao se adicionar uma anti-imunoglobulina de cão marcada com a enzima peroxidase, esta se ligará aos anticorpos, caso estejam presentes. Para evidenciação da reação, utiliza-se uma substância cromógena (tetrametilbenzidina-TMB) que pela ação da peroxidase com o peróxido de hidrogênio forma um composto de coloração azul turquesa que, ao se adicionar o ácido sulfúrico que interrompe a reação, passa a apresentar uma coloração amarela em caso positivo (reagente). Nas cavidades que não houver anticorpos específicos, não haverá desenvolvimento de cor, o que caracteriza uma reação negativa (não reagente).

Estudos preliminares de padronização do teste foram realizados por Bio-Manguinhos em conjunto com o Instituto Adolfo Lutz (IAL-SP). Para os cálculos de sensibilidade e especificidade a IFI foi considerado o teste padrão (Gold Standard) e os seguintes índices foram encontrados: sensibilidade para amostras de soro dos cães: 94,54% e especificidade de 91,76%. Já para as amostras coletadas em papel de filtro, os índices de sensibilidade e especificidade foram de 79,45% e 90,24%, respectivamente.

Este produto destina-se prioritariamente ao atendimento das demandas dos programas públicos de controle da leishmaniose visceral e para projetos de pesquisa realizados por instituições públicas do país.

Kit IFI leishmaniose canina – Imunofluorescência indireta para diagnóstico da leishmaniose visceral canina

Ensaio imunoenzimático para detecção de leishmaniose em soro ou plasma de caninos por imunofluorescência. Material fornecido para 2.000 determinações.

O conjunto apresentado é utilizado na detecção de anticorpos contra leishmania em soros de cão. O teste de imunofluorescência indireta consiste na reação de soros com parasitas (leishmania), fixados em lâminas de microscopia. Numa etapa seguinte, utiliza-se um conjugado fluorescente, para evidenciação da reação. A leitura é realizada com auxílio de microscópio que utiliza incidência de luz azul e ultra-violeta, sendo considerados reagentes os soros que apresentarem fluorescência; e, não reagentes, os soros que apresentarem ausência de fluorescência, tomando-se como referência os soros controle positivo e negativo que devem ser incluídos em cada lâmina.

Na literatura científica existem diversos trabalhos comparando as performances das metodologias de IFI, ELISA e Aglutinação, entre outros. Nestes trabalhos, o desempenho da IFI oscila em torno de 90% para sensibilidade e 80% para especificidade. Este produto destina-se, prioritariamente, ao atendimento das demandas dos programas públicos de controle da leishmaniose visceral e para projetos de pesquisa realizados por instituições públicas do país.

Leishmaniose humana

Kit IFI leishmaniose humana – Imunofluorescência indireta para diagnóstico da leishmaniose humana

Ensaio para detecção de leishmaniose por soro ou plasma de humanos por imunofluorescência. Material fornecido para 600 determinações.

O conjunto apresentado é utilizado na detecção de anticorpos contra leishmania em soros humanos. O teste de imunofluorescência indireta consiste na reação de soros com os parasitas (leishmania), fixados em lâminas de microscopia. Numa etapa seguinte, utiliza-se um conjugado fluorescente para evidenciação da reação. A leitura é realizada com auxílio de microscópio que utiliza incidência de luz azul e ultra-violeta, sendo considerados reagentes os soros que apresentarem fluorescência; e, não reagentes, os soros que apresentarem ausência de fluorescência, tomando-se como referência os soros controle positivo e negativo que devem ser incluídos em cada lâmina.

Kit Montenegro – Antígeno para detecção de leishmaniose tegumentar por reação intradérmica com antígenos de leishmânia. Apresentações: 10 e 50 reações.



Leptospirose humana

Simples teste/macroaglutinação – Para casos com suspeita clínica da doença, o teste detecta a leptospirose por macroaglutinação em placa (formação de grumos visíveis a olho nu). Apresentação: 100 reações.

EIE captura de IgM – Ensaio imunoenzimático para diagnóstico da leptospirose humana

Ensaio imunoenzimático para detecção de leptospirose em soro ou plasma humano. Material fornecido para 192 reações.

Este ensaio consiste na reação de soros humanos com antígenos solúveis e purificados de leptospira (*L. interrogans*) obtidos a partir de cultura in vitro, previamente adsorvidos nas cavidades de microplacas/strips (fase sólida). A seguir adicionam-se, devidamente diluídos, os soros controle do teste e as amostras a serem analisadas que, caso conttenham anticorpos específicos, se ligarão ao antígeno da fase sólida. Na etapa seguinte, ao se adicionar uma anti-imunoglobulina IgM humana marcada com a enzima peroxidase, esta se ligará aos anticorpos IgM, caso estejam presentes.

Para evidenciação da reação, utiliza-se uma substância cromógena (tetrametilbenzidina-TMB) que pela ação da peroxidase com o peróxido de hidrogênio forma um composto de coloração azul turquesa que, ao se adicionar o ácido sulfúrico que interrompe a reação, passa a apresentar uma coloração amarela em caso positivo (reagente). Nas cavidades que não houver anticorpos específicos, não haverá desenvolvimento de cor, o que caracteriza uma reação negativa (não reagente). Os resultados podem ser avaliados por meio de um espectrofotômetro para microplaca em comprimento de onda de 450 nm.

Este produto foi submetido à avaliação de 152 amostras de soros humanos, sendo 37 positivas e 115 negativas para leptospirose, em nossos laboratórios. Os resultados obti-

dos foram de 100% de sensibilidade e 100% de especificidade, considerando a concordância com outros ensaios laboratoriais, tais como microaglutinação (MAT), macroaglutinação (SAT) e aspectos clínico-epidemiológicos.

Ainda em nossos laboratórios, submetemos nosso kit a uma avaliação frente a amostras de soros positivos para outras patologias: doença de Chagas, leishmaniose e sífilis. Do total de 80 amostras testadas, todas apresentaram resultados não reagentes no kit em avaliação, permitindo concluir como satisfatório nesta análise. Partindo para avaliações externas, o kit EIE-IgM-leptospirose foi submetido à avaliação no Centro de Referência Nacional em Leptospirose, que utilizou 104 amostras da sua rotina normal. Como resultado, obtivemos os índices de 92,9% de concordância com os resultados da micro-aglutinação (teste de referência para Organização Mundial da Saúde e aceito mundialmente pela comunidade científica). Esta boa performance aumenta para 95,1%, se considerarmos como negativas as amostras com resultados na Faixa Cinza (FC).

Outros dois estudos foram realizados junto ao Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz (CPqGM-BA). Inicialmente, foram analisadas 102 amostras de pacientes com sintomas clínicos compatíveis com o quadro de leptospirose (fase aguda), sendo divididos em grupos relacionados à quantidade de dias do aparecimento dos sintomas. Foi possível verificar uma excelente performance, superior a performance da MAT, nos grupos com mais de cinco a sete dias do aparecimento dos sintomas, confirmando a indicação descrita no manual de instruções do kit para aplicação do teste. Diversos estudos foram realizados em nossos laboratórios, avaliando-se amostras conhecidas e caracterizadas como padrão, sob os aspectos de reprodutibilidade e repetitividade. As conclusões permitiram determinar um período mínimo de seis meses de validade para o produto, se acondicionado conforme as recomendações do Manual de Instruções de Uso, mantendo-se as mesmas características e padrões de qualidade.



Painéis sorológicos

Os painéis sorológicos são destinados aos programas de controle de qualidade de testes sorológicos. As amostras de plasmas são processadas, caracterizadas sorologicamente e envasadas, de acordo com o modelo a ser aplicado. Após a análise e a validação realizadas pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), os painéis são remetidos para atender a demanda de HIV e hepatites B e C dos Programas de Avaliação da Qualidade da Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids (CN-DST/Aids) e para a demanda de HIV, hepatites B e C, sífilis, doença de Chagas e HTLV da Gerência Geral de Sangue, Outros Tecidos e Órgãos (GGSTO/Anvisa). Geralmente, os painéis são compostos por seis amostras, com volume variando entre 0,5 e 2,0ml por cada amostra e devem ser conservados a -20°C, com validade indeterminada, quando obedecida a conservação ideal.

Anticorpos monoclonais

Bio-Manguinhos possui um dos maiores bancos de anticorpos monoclonais do país, em sua grande parte desenvolvido pelo próprio Instituto, e mantém uma colônia isogênica SPF no Centro de Criação de Animais de Laboratório da Fiocruz (Cecal) para desenvolvimento destes anticorpos.

São desenvolvidos hibridomas contra importantes agentes antigênicos em saúde pública, utilizados para o conhecimento das características do antígeno de interesse e no estudo de sua imunogenicidade. Além disso, são aplicados como reagentes na elaboração de sistemas de detecção, gerando kits para o diagnóstico de doenças e no controle das vacinas produzidas em Bio-Manguinhos. Atualmente, o desenvolvimento destes anticorpos atende a pesquisas internas e externas à Fundação.

As células monoclonais são apresentadas em ampolas contendo 1×10^7 células. Sobrenadante e fluido ascítico são apresentados em frascos com 2ml.

Os anticorpos monoclonais de Bio-Manguinhos apresentam as seguintes vantagens: as imunoglobulinas (Ig totais) são produzidas por clones híbridos derivados de células progenitoras linfóides únicas, secretando anticorpos homogêneos; o método, mediante o qual os hibridomas são produzidos e selecionados, pode ser controlado para se obter especificidade, afinidade e funções efetoras desejadas nos anticorpos; os hibridomas têm enorme reprodutibilidade em meio de cultivo e o sobrenadante resultante da inoculação em camundongos isogênicos, assim como o fluido extraído das ascites, proporciona uma quantidade ilimitada de anticorpos específicos.



Conjugado anti-Ig humano

O conjugado anti-imunoglobulina humana marcada com isotiocianato de fluoresceína (ITFC) é utilizado em diagnósticos laboratoriais na detecção específica de imunoglobulinas humanas pelo método de imunofluorescência indireta. É apresentado em frasco contendo 1ml (título mínimo de 1:100) e deve ser conservado de 2°C a 8°C. A validade está impressa nas embalagens do fabricante e deve ser rigorosamente obedecida.





Medicamentos essenciais fornecidos em parceria com o Ministério da Saúde

A assinatura de acordos de transferência de tecnologia em 2004 marcou oficialmente a implantação de uma nova área de atuação em Bio-Manguinhos: o desenvolvimento e a produção de biofármacos. O Instituto faz parte do rol de fornecedores do Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde do Brasil, por meio de parceria com a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

A distribuição de biofármacos permite à população o acesso gratuito e garantido a produtos de complexa tecnologia, fortalecendo os princípios de universalidade, integralidade e equidade que norteiam as ações do Sistema Único de Saúde (SUS). Desta forma, o Instituto contribui para a redução do alto impacto econômico destas doenças. Bio-Manguinhos fornece ao governo brasileiro dois biofármacos: alfa interferona 2b humana recombinante e alfa eritropoietina humana recombinante.

Alfa interferona 2b

A alfa interferona 2b humana recombinante é um produto injetável, fornecido em três apresentações (3 MUI, 5 MUI e 10 MUI). É considerada a melhor alternativa para tratamento de doenças graves como as hepatites crônicas causadas pelos vírus B ou C, e produzida pela primeira vez no Brasil. Sua eficácia foi comprovada por meio de diversos estudos. Oito deles foram realizados em hepatite C crônica, incluindo 347 indivíduos de todas as idades e sexos. Eles

compreendem tanto o uso da alfa interferona 2b humana recombinante monoterapia como em combinação com ribavirina. Em todos os estudos os dados de eficácia clínica e de segurança são comparáveis aos da literatura internacional com interferon alfa. Em outras enfermidades virais que constituem indicações aprovadas para a alfa interferona 2b humana recombinante incluem-se estudos em: hepatite B crônica (86 pacientes); hepatite C aguda (13); indivíduos infectados por HIV em etapas iniciais da infecção (150) e infecções por papiloma vírus (346). Neste último grupo, cabe destacar o programa nacional de uso de alfa interferona 2b humana recombinante em papilomatose respiratória recorrente, em que o estudo indica um impacto do produto na solução desse problema de saúde.



A indicação mais importante deste produto em neoplasias é a leucemia mieloide crônica, na qual são relatados três estudos com 67 pacientes, demonstrando a eficácia do produto nesta indicação, alcançando aumento significativo do intervalo livre de recaídas e da sobrevida. A alfa interferona 2b humana recombinante apresenta perfis de segurança e eficácia comparáveis aos relatados na literatura internacional para outros produtos de interferon alfa. Os estudos realizados com este produto confirmam que seu perfil farmacológico está de acordo com os efeitos biológicos descritos para esta molécula em seres humanos: antiviral, antiproliferativo, imunomodulador e regulador da expressão genética. A farmacovigilância garante o fornecimento de medicamentos de alta qualidade.

O acompanhamento dos resultados obtidos com a medicação e os possíveis eventos adversos é monitorado por instituições de alta credibilidade, entre as quais se destaca o Hospital de Clínica de Porto Alegre (Universidade Federal do Rio Grande do Sul). O ensaio de farmacologia comparada e bioequivalência com um produto de interferon de referência internacional mostra similaridades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e de segurança. Ambos os produtos são equivalentes do ponto de vista clínico.

Alfa eritropoietina

A alfa eritropoietina humana recombinante é indicada nos tratamentos de anemia por insuficiência renal crônica; anemia em pacientes com Aids em regime terapêutico com zidovudina; e de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico. É injetável e fornecida em duas apresentações (2000 UI e 4000 UI). A eritropoietina é uma glicoproteína responsável pela estimulação da formação de eritrócitos, atuando como fator hormonal de estimulação mitótica e diferenciação e aumentando a formação de eritrócitos a par-

tir dos precursores do compartimento celular de origem. A alfa eritropoietina humana recombinante contém 165 aminoácidos e é obtida por tecnologia de DNA recombinante. Possui um peso molecular de 34.000 Dalton e é produzida por células CHO (células de ovário de hamster chinês), nas quais o gene da eritropoietina humana foi transfectado. O produto contém uma sequência de aminoácidos idêntica à da eritropoietina natural (endógena). As características de disposição farmacocinética deste produto foram similares às reportadas para moléculas comerciais de eritropoietina humana recombinante.

Foram realizados dois estudos clínicos para a avaliação do efeito terapêutico e da farmacocinética do uso intravenoso e subcutâneo da alfa eritropoietina humana recombinante no tratamento da anemia. O primeiro estudo teve como objetivo caracterizar a farmacocinética do medicamento, avaliar seu efeito terapêutico no tratamento da insuficiência renal crônica terminal (IRCT) e determinar a tolerância e surgimento de eventos adversos pela sua administração. Os resultados encontrados mostraram que 92% dos pacientes tratados com a alfa eritropoietina humana recombinante alcançaram o hematócrito alvo em 12 semanas de tratamento. Obteve-se um aumento global médio de hematócrito de 9,5% e de hemoglobina de 2,7 g/dl nas 16 semanas de tratamento. Não houve necessidade de transfusões por anemia associada à IRCT, a não ser para reposição sanguínea por perda aguda em virtude de cirurgia ou acidente dialítico.

O segundo estudo teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia clínica da administração por via subcutânea do medicamento no tratamento da anemia associada à insuficiência renal crônica. Os resultados encontrados mostraram que 88,88% dos pacientes tratados com alfa eritropoietina humana recombinante alcançaram hematócrito alvo (30%-36%) durante as 12 semanas de tratamento. O produto apresentou perfis de segurança e eficácia comparáveis aos relatados na literatura internacional.



Pesquisa, inovação e tecnologia para o desenvolvimento do país

Na área de vacinas, Bio-Manguinhos tem se voltado para desenvolvimento de vacinas combinadas e investido na infra-estrutura necessária a produção de proteínas recombinantes e antígenos virais em células eucarióticas e procarióticas. O domínio dessas tecnologias é imprescindível para a capacitação do país, abre oportunidades de desenvolvimento próprio e viabiliza parcerias.

Quanto à produção kits de reativos para diagnóstico, o Instituto vem consolidando sua atuação nas seguintes plataformas tecnológicas: testes rápidos; ensaios moleculares e ensaios sorológicos de imunofluorescência e ELISA em microplacas com uso de equipamentos para automação; e testes utilizando citometria de fluxo. Esses kits contribuem para a melhoria dos serviços ofertados à população e possibilitam um monitoramento epidemiológico mais eficaz.

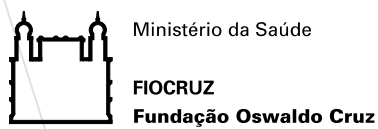
A partir de 2004, Bio-Manguinhos assumiu um novo desafio: o desenvolvimento e a produção de biofármacos. Esta linha permite ofertar medicamentos biofarmacêuticos acessíveis à população, reduzindo a dependência de importações e o alto impacto econômico destas doenças. Na área de pesquisa e inovação, investe-se em plataformas que suportem o desenvolvimento e a incorporação de novos produtos e processos de interesse para a saúde pública. Estes investimentos são fundamentais para dar suporte aos projetos relacionados à produção de proteínas recombinantes e a humanização de anticorpos monoclonais.

O Instituto tem dado ênfase às seguintes plataformas tecnológicas: cultura de células eucarióticas, estabelecimento de bancos de células certificadas para a produção de vacinas virais e biofármacos; conjugação de vacinas; formulação e combinação de vacinas virais e bacterianas; vacinas virais inativadas; anticorpos monoclonais; DNA recombinante para o desenvolvimento de vacinas contendo microrganismos vivos atenuados ou subunidades protéicas; testes rápidos (imunocromatografia); testes moleculares; testes IFI e ELISA utilizando antígenos recombinantes e testes utilizando citometria de fluxo.

Bio-Manguinhos investe em tecnologia de ponta, através dos projetos de desenvolvimento conjunto com outras unidades da Fundação Oswaldo Cruz e parceiros nacionais como: Fundação Ezequiel Dias (Funed/MG); Instituto Adolfo Lutz (IAL/SP); Instituto Nacional do Câncer (Inca); Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Coordenação dos Programas de Pós-graduação em Engenharia (Coppe/UFRJ); Universidade Federal do Estado de São Paulo (Unifesp); Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); Universidade de Brasília (UnB). São parceiros internacionais: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología-CIGB (Cuba); Centro de Inmunología Molecular-CIM (Cuba); Mérieux Institute (França); Biken Institute (Japão); Japan Poliomyelitis Research Institute (JPRI/Japão); SmithKline Beecham/Glaxo SmithKline (Bélgica) e Chembio Diagnostics Inc. (EUA).



Linhas de atuação	Alvos
Vacinas	Meningite meningocócica, dengue, hepatites, leptospirose, leishmaniose, pneumococos, febre amarela, sarampo e rubéola, entre outros.
Kits de reativos para diagnóstico	HIV, leishmaniose, leptospirose, dengue, doença de Chagas, malária, hepatites virais, diarreias virais, entre outros.
Biofármacos	Linfomas, hepatites virais, infecções por estafilococos, esclerose múltipla, anemias, entre outros.



**Ministério
da Saúde**



SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor

**0800 210 310
sac@bio.fiocruz.br
www.bio.fiocruz.br**