



A CONTRIBUIÇÃO DO INSTITUTO ADOLFO LUTZ NA CONSTRUÇÃO DO SUS

Período anterior ao SUS

O Instituto Adolfo Lutz (IAL), primeiro Laboratório de Saúde Pública do país, teve sua origem em 1892 com a criação do Instituto Bacteriológico e Instituto Bromatológico, em um momento em que o estado de São Paulo tinha de controlar uma grave epidemia de febre amarela, cuja alta letalidade comprometia não só a segurança de sua população, como ameaçava, também, a política de emigração europeia, fundamental ao desenvolvimento agrícola paulista. Em 26 de outubro de 1940, pelo Decreto nº 11.522, tornou-se Laboratório Central de Saúde Pública, como resultado da fusão dos dois laboratórios. Em 1943,

foram incorporados os laboratórios existentes no interior do estado de São Paulo, pertencentes ao Serviço de Policiamento da Alimentação Pública, que passaram a ser denominados Laboratórios Regionais do IAL. A rede foi ampliada no período compreendido entre 1977 e 1984.

A partir da década de 70 a integração com outras Instituições resulta na inserção do IAL nos diversos programas e subprogramas específicos da Secretaria de Estado da Saúde (SES/SP), o que resultou em grande movimento de revisão e reaparelhamento do arcabouço laboratorial. Até



1984 a sua estrutura foi adequada para a cobertura de todo Estado no atendimento ao diagnóstico laboratorial para a Assistência Médica e aos Programas, segundo o estabelecido para a atribuição do Laboratório de Saúde Pública na época. No projeto de desenvolvimento da ciência e tecnologia no âmbito da SES/SP, estabeleceram-se diretrizes, como produção de insumos laboratoriais padronizados, destinados ao

diagnóstico laboratorial para análises clínicas, vigilância epidemiológica, bancos de sangue, vigilância sanitária e outros.

A partir de 1988, com base na descentralização de serviços prevista pelo Sistema Unificado Descentralizado de Saúde (SUDS), foi promovida nova reformulação na rede regional, resultando em uma sensível diminuição de suas unidades e na mudança de perfil para atendimento das ações de maior complexidade, em especial para as vigilâncias. Essa mudança foi possível devido à evolução da tecnologia implantada e ao desenvolvimento de conhecimento aplicado às demandas, bem como à incorporação tecnológica de procedimentos.

O Instituto Adolfo Lutz, ao longo dos últimos 20 anos, vem adaptando suas características de Laboratório de Saúde Pública para o atendimento do Sistema Único de Saúde (SUS), em consonância com o Sistema de Vigilância do Estado. O perfil da Instituição vem gradativamente sofrendo adaptações e permeando a utilização das inovações científicas e tecnológicas na prestação de serviço, tanto no diagnóstico das doenças de interesse em saúde pública, como na análise de produtos de consumo e uso humano. Como Instituição, participa de forma centralizada e regionalmente das atividades de planejamento e avaliação do Sistema, nas ações das vigilâncias regionais e municipais, como também nas atividades de divulgação e treinamento/capacitação de recursos humanos para o SUS.

O desmembramento das análises clínicas fortalece ainda mais a posição do Sistema Único de Saúde, que reforça o município como sendo responsável pela resposta imediata. De acordo com o apresentado na publicação da NOB 01/96 o município passa a ser de fato o responsável imediato

pela satisfação das demandas e exigências do seu povo, cabendo ao Estado a responsabilidade de estruturar o componente estadual dos sistemas de rede de laboratórios de referência para o controle de qualidade, a vigilância sanitária e a vigilância epidemiológica. Dessa forma o IAL assumiu o papel de Coordenação do Sistema Estadual de Laboratórios de Saúde Pública.

Atualmente, o IAL é composto pelo Laboratório Central, localizado na cidade de São Paulo, e por 11 Laboratórios Regionais, localizados nas cidades de Bauru, Campinas, Marília, Presidente Prudente, Ribeirão Preto, Rio Claro, Santo André, Santos, São José do Rio Preto, Sorocaba e Taubaté, pontos estratégicos do Estado. Importante salientar a participação de toda a rede, respeitando as características epidemiológicas e produtivas de cada região.

Transformações e avanços decorrentes da criação do SUS

A necessidade de respostas rápidas e eficientes na elucidação dos agravos de saúde impôs a modernização da Instituição. Essa modernização se deu por meio do desenvolvimento e implantação de técnicas avançadas que permitem hoje o diagnóstico, a identificação e a caracterização molecular de diferentes agentes virais, bacterianos e parasitários envolvidos em doenças de interesse em saúde pública, assim como do desenvolvimento e implantação de metodologias analíticas para avaliação do risco associado a produtos de interesse sanitário. Vale ressaltar que essa modernização ocorreu e continua ocorrendo de forma gradual e progressiva, pois, para resolver as questões da vigilância, foi necessária a aquisição de equipamentos de última geração com investimentos oriundos de projetos, pro-

gramas e parcerias com instituições nacionais e internacionais, com capacidade instalada, tanto física como intelectual.

O papel do Instituto Adolfo Lutz no diagnóstico de agravos à saúde

Como Laboratório de Saúde Pública, o Instituto participa dos programas de saúde dentro de sua área de abrangência, sendo considerado Laboratório de Referência tanto em nível Regional (Estadual), como Macro-Regional (para Região Sul) e Nacional, salientando os programas: DST/Aids; Hepatites; Saúde da Mulher; Saúde do Trabalhador; Erradicação do Sarampo e da Poliomielite; Vigilância do Vírus da Influenza; Resistência de Micobactérias e Outros Microrganismos (bactérias e fungos); Diagnóstico de Botulismo; Determinação de Contaminantes Ambientais Orgânicos e Inorgânicos entre outros.

É importante salientar que após este tempo de evolução, o Instituto Adolfo Lutz está hoje preparado para responder, com técnicas avançadas de biologia molecular e genotipagem, ao diagnóstico de doenças emergentes e re-emergentes virais como: dengue, febre amarela, hantavírus, HIV; doenças parasitárias re-emergentes como: leishmaniose visceral, toxoplasmose, doença de Chagas, empregando, por exemplo, teste de *Polymerase Chain Reaction (PCR)* para sorotipagem destes agentes. Estes testes também podem definir efeitos adversos de vacinas como pólio, febre amarela, sarampo e caxumba. A moderna metodologia disponível permite determinar novos subtipos de microrganismos, fornecendo importantes informações para a confecção de novas composições de vacinas, como no caso, caxumba, febre amarela e sarampo.

A constante procura de superar desafios, juntamente com os parceiros da área de Saúde Coletiva do Estado, sempre permitiu que a Instituição contribuísse com o seu trabalho na consolidação do SUS em São Paulo

Esse aprimoramento das técnicas analíticas de diagnóstico, o investimento na especialização dos profissionais da instituição – com a formação de mestres e doutores em suas áreas de especialização – e os novos desafios apresentados levaram o IAL a intensificar suas ações no campo da pesquisa, possibilitando a implantação e incorporação de novas áreas de conhecimento e a complexidade de determinações oferecidas ao sistema em programas e outras ações da saúde pública, entre os quais destacamos:

- **DST/Aids:** estabelecimento da rede de diagnóstico sorológico que utiliza técnicas de western blot rotineiramente para a confirmação de caso; o estabelecimento, em parceria com os Programas Nacional e Estadual de DST/Aids, da rede de Contagem de CD4/CD8, utilizando técnicas de fenotipagem, da rede de Carga Viral, com técnicas moleculares de amplificação do genoma viral e da rede de Genotipagem do HIV, que permite demonstrar mutações do genoma e a importância desse conhecimento na terapia do portador do vírus;

- **Hepatites:** estabelecimento e coordenação da rede de Biologia Molecular para os vírus da hepatite B e C, empregando técnicas moleculares padronizadas tanto para uso em sangue/soro como em tecido, permitindo assim o diagnóstico preciso e a subtipagem molecular do vírus da hepatite C, sua implicação na terapia do paciente e também a genotipagem do vírus da hepatite B.

- **Sarampo:** Para atender o *Plano de Erradicação do Sarampo*, foi desenvolvida tecnologia de genotipagem do vírus do sarampo em parceria com o Centro de Controle de Doenças americano (CDC – Atlanta/EUA), que permite realizar a epidemiologia molecular dos raros casos que foram diagnosticados e demonstrar a origem do vírus em questão, a exemplo de casos em que a entrada do vírus sarampo se deu tanto pela Europa como pela Ásia.

- **Meningites:** atua com presteza no diagnóstico do agente das meningites bacterianas utilizando a subtipagem molecular, por meio de técnicas de amplificação por *PCR (polymerase chain reaction ou reação em cadeia da polimerase) multiplex*, mediante a qual, em um único ensaio molecular, é possível a definição e a diferenciação entre meningococos, pneumococos e haemofilos, agentes causadores da doença. Também permitem identificar o subtipo circulante, para ações rápidas de controle e prevenção pelo sistema de vigilância. Nas meningites virais, as técnicas moleculares implantadas permitem definir o agente viral com maior rapidez do que a técnica de isolamento viral em cultura de células, sem no entanto dispor dessas técnicas clássicas para isolamento e tipagem de vírus, uma das excelências do serviço prestado no diagnóstico de doenças virais.

- A investigação de *Síndromes Ictéricas Hemorrágicas* motivou o desenvolvimento no IAL de técnicas moleculares e sua implantação para

realizar diagnóstico diferencial entre os agentes potenciais responsáveis pelos agravos incluídos nesta classificação. Salientem-se as técnicas como: PCR para vírus dengue, com genotipagem para definição de subtipo 1 a 4; PCR para vírus da febre amarela em que é possível a genotipagem para diferenciação entre vírus selvagem e vírus vacinal, sendo esta uma das mais importantes ferramentas, após o isolamento do vírus, na definição de caso de efeitos adversos da vacina de febre amarela; PCR para leptospirose na definição de óbitos por esse agente; PCR para os emergentes vírus Hantan e para o arenavírus Sabiá; PCR para riquetsias no diagnóstico diferencial para febre maculosa, definindo dessa forma casos graves e inusitados dessa síndrome.

- **Vigilância da Gripe:** realiza o isolamento do vírus da influenza e de outros vírus respiratórios, os quais são subtipados, em parceria com CDC-Atlanta/EUA e Organização Mundial da Saúde (OMS), com a implantação gradual de PCR diferencial para esses vírus. A técnica implantada de genotipagem do vírus influenza permite definir a composição da vacina a ser usada anualmente no País cumprindo uma das funções como Centro Colaborador da OMS para estudo do vírus influenza.

- **Doenças Transmitidas por Alimentos:** foram desenvolvidas técnicas moleculares para diagnósticos de enteropatógenos de origens virais, bacterianas e parasitárias, além de técnicas moleculares diferenciais no estudo de resistência a antimicrobianos e outras drogas de patógenos transmitidos em alimentos.

- **Doenças Transmitidas por Vetores:** as técnicas moleculares estabelecidas permitem a investigação e o diagnóstico não só das doenças



virais, mas também tem estabelecidas técnicas de PCR para o diagnóstico de doenças parasitárias re-emergentes, como a leishmaniose visceral americana, que permitem a subtipagem do parasito e a caracterização da instalação da epidemia. Estão em uso também o PCR para o diagnóstico da doença de Chagas e da toxoplasmose, entre outras.

- **Imuno-histoquímica:** para elucidação de doenças de notificação compulsória, como as de óbitos por febres hemorrágicas (leptospirose, hantavirose, febre amarela, dengue e febre maculosa), com destaque para o esclarecimento de óbito por reação vacinal à febre amarela, publicado no Lancet (2001) e atualmente nos óbitos não esclarecidos de primatas procedentes de diversos municípios do Estado e de outros LACENS do país.

- **Determinação de Iodo na Urina:** atual marcador bioquímico para avaliação da deficiência em iodo; determinação de colinesterase eritrocitária e diagnóstico de eritroenzimopatias, sendo o único laboratório público do país que domina estas metodologias.

- **Teste de Papanicolaou:** atendendo a missão institucional e visando otimizar o teste de Papanicolaou foi implantado e oferecido à rede pública, a técnica de citologia em meio líquido (2001), o Sistema de Captura Híbrida para HPV,

gonococo e *Chlamydia trachomatis* (2002) e o teste de PCR (2003) tendo em vista que a infecção persistente pelo HPV é o fator de risco relevante no câncer cervical, uma doença que afeta meio milhão ao ano em todo o mundo.

Transformações e avanços nas ações laboratoriais em vigilância sanitária

- **Alimentos:** Na avaliação de qualidade e risco em alimentos, verificaram-se avanços que permitiram ao Instituto Adolfo Lutz introduzir novas determinações, tais como identificação e quantificação de micotoxinas, diferentes de aflatoxinas, como ocratoxina A, fumonisinas, desoxinivalenol e patulina; quantificação de íons de metais por ICP-MS; determinação de fibra alimentar, edulcorantes e conservadores em produtos dietéticos; determinação simultânea de antioxidantes sintéticos em óleos vegetais, margarinas e gorduras vegetais; controle e quantificação de teores de proteína de soja adicionada a produtos cárneos; determinação de glúten; pesquisa de metanol em bebidas alcoólicas; determinação de ácidos graxos *trans* e implantação do Laboratório de Análise Sensorial.



- **Medicamentos:** Avaliação de qualidade e segurança de uso de medicamentos e artigos para saúde tem sido objeto de avaliação no Instituto Adolfo Lutz desde 1948, quando a então Seção de Medicamentos realizava as análises em medicamentos disponíveis à época, constituídas de preparações a base de minerais e/ou de plantas medicinais. Na década de 70, com a reestruturação do IAL, a Seção de Medicamentos se transforma no Serviço de Medicamentos e o aumento na complexidade de

produtos e análises a eles associados resulta na ampliação da área de atuação do Serviço:

Em 1988, as primeiras investigações com adoçantes “naturais de estévia” demonstraram que esses produtos continham quantidades de sacarina e ciclamato não declaradas na fórmula e tais resultados conduziram à elaboração de legislação específica para normatizar estes produtos. Em seguida, o IAL constatou que os “produtos naturais para emagrecimento” continham anorexígenos e benzodiazepínicos sem declaração na fórmula e utilizados de maneira descontrolada, sendo a partir desta constatação laboratorial que surgiram normas legais específicas determinando os critérios para prescrição, dispensação e comercialização para esta classe de fármacos, bem como para outras classes que se demonstraram presentes como laxantes, hormônios tireoidianos e diuréticos. Em 1997, o IAL teve papel importante na avaliação de medicamentos falsificados, como anticoncepcionais de “farinha”, medicamento para câncer de próstata, e outras falsificações que tinham como ponto de partida as embalagens de amostras grátis de medicamentos. Nessa ocasião foram analisados quase dois mil medicamentos, evidenciando a dimensão do problema em Saúde Pública, tendo sido esta crise um marco em termos de Vigilância Sanitária, que resultou entre outras ações das autoridades, na criação da Anvisa e no aprimoramento da Legislação Sanitária para produção, prescrição, dispensação e comercialização de medicamentos, e finalmente a implantação da Atenção Farmacêutica nos Serviços de Saúde e nas farmácias públicas teve sua importância reconhecida. Mais recentemente, destaca-se a atuação em Programas para o monitoramento de medicamentos genéricos e de referência, ela-



borado pela Anvisa, com finalidade de avaliar a equivalência farmacêutica; para o monitoramento de medicamentos de uso crônico e de soluções parenterais de grande volume e, atualmente, do programa de análise fiscal de medicamentos adquiridos e distribuídos pelo SUS/SP, todos em parceria com o CVS.

- **Meio Ambiente e Saúde do Trabalhador:**

Quanto a atuações na vigilância do meio-ambiente e saúde do trabalhador, especialmente na elucidação de vários agravos à saúde, destacam-se recentemente o caso da contaminação de uma região do Bauru/SP por chumbo liberado ao ambiente por uma retífica de baterias; os casos de contaminação com metais pesados e solventes orgânicos, identificados em solo habitado do município de Paulí-

nia/SP e a contaminação por chumbo e solventes orgânicos que atingiram moradores do bairro paulista Vila Carioca, nesta capital, ambos relacionados a manipulações industriais que atingiram o meio ambiente. Um novo projeto em andamento permitiu o desenvolvimento para dar conta de estudo da detecção de contaminação por metais em moradores do município de São Paulo, visando futuras ações de intervenção e monitoramento.

A contribuição no controle de qualidade analítica

De acordo com sua atribuição no controle de qualidade de exames realizados no estado de São Paulo, principalmente, o IAL coordena vários programas interlaboratoriais:



- **Programa interlaboratorial de Controle de Qualidade Analítica (CQA):** para chumbo em sangue desde 1990. A partir de 2003, passou a ser o Programa de Ensaio de Proficiência para chumbo em sangue (PEP-Pb-s), habilitado pela Anvisa, em 2004, com o principal objetivo de propiciar instrumento para a auto-avaliação dos 32 laboratórios de toxicologia, públicos e privados, de vários Estados que participam do Programa;

- **Programa de Comparação Interlaboratorial de Hematologia e Bioquímica (PCIHB):** desde 2003, para laboratórios públicos, como ferramenta de controle de qualidade laboratorial, garantindo a contínua melhoria dos serviços prestados à população.

- **Monitoramento Externo de Qualidade (MEQ):** dos diagnósticos citopatológicos, desde 2000, em parceria com a Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), que oferece aos 140 laboratórios públicos e conveniados a ava-

liação de desempenho dos diagnósticos citológicos de colo uterino e educação continuada.

Programa da Qualidade do IAL

Para atender esta demanda crescente o IAL ampliou sua missão e organização de áreas laboratoriais diversificadas, permitindo apresentar seu trabalho dentro dos padrões internacionais de qualidade e biossegurança, com a criação de núcleos específicos e programas para este fim, salientando a construção do laboratório de segurança NB3 para manipulação de micobactérias resistentes e outro em construção, para manipulação de vírus emergentes.

Para o sucesso do Programa da Qualidade participa em nível nacional e internacional de testes de qualificação de seu trabalho em diferentes áreas:

- Diagnóstico Citopatológico, desde 2001, pelo Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP) – Portugal;



- Iodo, desde 2003 pela Universidade Cayetano Heredia – Lima/Portugal;

- Exame Imuno-histoquímico, desde 2007 pela United Kingdom National External Quality Assessment Scheme for Immunocytochemistry (UK NEQAS ICC);

- Diagnóstico de dengue e febre amarela pela OPAS desde 2000;

- Diagnóstico rápido de vírus por microscopia eletrônica pelo Instituto Robert Kock, Berlim (Alemanha).

- Análise físico-química em alimentos pela FAPAS/OPAS,

Perspectivas

A implantação de novas tecnologias não implicou no desuso de técnicas estabelecidas e consagradas, que vêm sendo utilizadas ao longo dos mais de 100 anos de pesquisa e prestação de serviço.

É importante salientar que, após este tempo de evolução, o Instituto Adolfo Lutz está preparado para responder à elucidação de surtos de origens diversas, a definição de casos inusitados, a determinação de óbitos a esclarecer, a discutir não só políticas públicas de saúde, mas também políticas em ciência e tecnologia na área de Saúde Pública. Desenvolve pesquisa científica nas diferentes áreas de abrangência e vem implantando técnicas de amplificação e genotipagem para os diferentes agentes responsáveis por agravos de saúde os quais ainda se encontram em estudo. O estabelecimento dessas técnicas avançadas vem permitindo responder a questões importantes para o sistema de vigilância como, por exemplo, eficácia de vacinas, eficácias terapêuticas, eficácias de controle, etc.

A constante procura de superar desafios, juntamente com os parceiros da área de Saúde Coletiva do Estado, sempre permitiu que a Instituição contribuísse com o seu trabalho na consolidação do SUS em São Paulo. ◆