

Incorporação de atores da Rede Brasileira de Pesquisa em TB nas atividades do Jornal Brasileiro de Pneumologia da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

AFRÂNIO LINEU KRITSKI (TE SBPT)

A presente publicação que reúne manuscritos sobre tuberculose (TB) foi delineada para ser divulgada no mesmo momento da realização do I Encontro Nacional de Tuberculose, que ocorrerá em Brasília, 30 de junho a 3 de julho de 2004. Este encontro passa a ser um marco na Tisiologia Nacional, pois resulta de um esforço conjunto da Inteligência Nacional em TB que consiste nos representantes da Secretária de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e da Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose (REDE-TB). O impacto destas atuações pactuadas de modo transparente e cordial pode-se perceber tanto no conteúdo do Evento como no perfil de manuscritos publicados neste periódico que contemplam, de modo inequívoco, a transdisciplinaridade e atuação horizontal em REDE. Existiam dois manuscritos de TB sob análise quando foi criada a Editoria associada em TB no Jornal Brasileiro de Pneumologia/JBP. Com o ingresso de pesquisadores da REDE-TB, estes responderam prontamente quando chamados para atuar em conjunto com o JBP, pois a partir de 14 de maio de 2004, foram encaminhados para a revista 25 manuscritos (3 artigos de revisão, 2 relatos de caso e 20 artigos originais). Os manuscritos contemplam diversas áreas do saber: 4 em epidemiologia, 6 em diagnóstico, 7 em clínica e tratamento, 4 em pesquisa operacional, 1 em epidemiologia molecular, 1 em genética, 1 em imunologia, e 1 em quimioprofilaxia. Necessário agradecer a agilidade dos revisores que possibilitou incluir neste número os manuscritos em TB que preencheram os requisitos formais em tempo hábil. Além disso, importante também ressaltar que nos próximos números do JBP, outros artigos de TB de elevada qualidade e relevância serão publicados.

No presente momento, na área da Saúde, através da proposta de implantação de Pólos de Educação Permanente e do Parque Produtivo, da realização de Conferências de Ciência Tecnologia (CT) e

Inovação Tecnológica (IT), da certificação de Hospitais Universitários e da discussão da Reforma Universitária, estão sendo revisados os papéis das Universidades Públicas ou Privadas, das interações entre os Ministérios de Saúde, Ciência Tecnologia e Educação, das Sociedades Médicas (i.e.: SBPT), dos Gestores Municipais e Estaduais, dos Representantes da Sociedade Civil Organizada (ONGs de TB e HIV, Conselhos de Saúde, Conselhos de Profissionais: i.e.: CREMERJ e de pesquisadores: REDE-TB). Os pesquisadores da REDE-TB concordaram em atuar em conjunto com a SBPT, através do JBP para auxiliar na identificação de lacunas e desafios a serem enfrentados em CT e IT em TB, propor diretrizes no sentido de fomentar o avanço do conhecimento científico no setor; de orientar o desenvolvimento tecnológico e de inovação da indústria de equipamentos, medicamentos, imunizantes e outros insumos básicos à saúde; e de promover maior convergência entre o Plano Nacional de CT e IT na área da Saúde e as necessidades de saúde da população brasileira. Pois é consenso que torna-se necessário revisar o aspecto tradicional de conceituar a pesquisa em saúde, além das atividades de pesquisa clínica, biomédica e de saúde pública, torna-se necessário também incluir pesquisas na área de ciências humanas, sociais aplicadas, exatas e da terra, agrárias e engenharia. Este empreendimento somente será possível quando os atores atuarem em REDE de modo transparente, inclusivo, identificando as lacunas que devem ser priorizadas tanto na Assistência, Ensino e Produção de Conhecimento Científico Tecnológico e na Incorporação de Novas Tecnologias.

Ao analisarmos os artigos constantes da presente publicação, importante ressaltar que a qualidade das informações resulta da interação entre os gestores municipais e/ou estaduais, as Universidades / Hospitais Universitários, os Laboratórios de Saúde Pública (Lacens) e a Indústria. Pois, inúmeros estudos foram realizados em Unidades de Saúde que

contemplavam condições mínimas de organização (existência de protocolos assistenciais) e em consonância com as ferramentas de metodologia científica disponibilizadas pelo órgão formador puderam responder ou sinalizar possíveis respostas para questões de relevância prática nos diferentes níveis de atendimento clínico. A seguir faço um breve comentário sobre os artigos publicados neste número.

RUFFINO- NETTO A, propõe uma nova “fórmula” que permita perceber ao mesmo tempo em que se avança em conhecimentos técnicos, biológicos, clínicos e epidemiológicos da tuberculose em si, a sua dimensão social deverá ser lembrada, valorizada e utilizada como indicador das mazelas da forma de viver.

BARROSO EC. et al. Resulta de uma tese mestrado e foi realizada no Ceara. Consiste num estudo caso controle, aonde foram avaliados 1309 contatos de 302 pacientes com TB multirresistente e sensível. Os dados observados sugerem que a ocorrência de casos de TB gerados entre contatos intra-domiciliares de TB sensível e TB multirresistente é semelhante. Tais resultados demonstram a necessidade urgente de que medidas sejam tomadas para diminuir a emergência de TB resistente (implementação da estratégia DOTS já constante na lista de prioridade do MS e também o acompanhamento adequado em centros de referência dos contatos de todo paciente sob suspeita de TB pulmonar resistente).

NEVES DD et al. Resulta de um tese de doutorado no município do Rio de Janeiro. Num estudo transversal para o diagnóstico de TB pleural em pacientes atendidos num hospital universitário no Rio de Janeiro, os autores avaliaram variáveis clínicas, radiológicas e laboratoriais. Em pacientes com ADA maior do que 39U/L a sensibilidade foi de 95%, e mesmo quando incluído no critério diagnóstico de TB o predomínio de linfócitos (> 50%), a especificidade foi de 95%. Como os testes diagnósticos podem ser a fonte de maior economia nos serviços de saúde, os autores sugerem a incorporação da pesquisa de ADA, segundo a técnica de Giusti, em Unidades de Saúde de referência para o atendimento de TB pleural.

Selig L et al. Resulta de uma tese de doutorado e da interação entre a Secretaria Estadual de Saúde, UFRJ, Universidade Gama Filho e Liga de Estudantes. Neste estudo foi realizado um cruzamento de dados do Sistema de Notificação de TB (SINAN-TB-RJ) e de

mortalidade (SIM-TB-RJ) e a análise detalhada de prontuários em cinco hospitais com auxílio de alunos de medicina. Entre os casos de óbitos conhecidos pelo SM-TB-RJ, apenas 41,7% dos casos existiam no SINAM-TB-RJ, entre 1995 e 1998. Entre os casos de TB notificados no Estado do Rio de Janeiro cerca de 26,6% ela ocorreu em hospitais. A análise de prontuários de pacientes internados mostrou taxa de retratamento de 51,2%, pós-abandono de 79%, a baciloscopia do escarro foi realizada 67,3% sendo positiva em 84,0% e a cultura para *Mtb* foi realizada em apenas 8,3% casos. O esquema rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RHZE), indicado para retratamento foi usado em apenas 34,4% dos casos. O estudo demonstra que a tuberculose é subnotificada, o diagnóstico é tardio, a utilização dos exames laboratoriais recomendados é baixa e as normas do Ministério da Saúde não são cumpridas. Em razão disso, torna-se urgente a mudança da lógica de saúde pública vigente que prioriza apenas o atendimento de TB em nível primário, pois tais dados resultam da ausência de atividades de controle de TB nos hospitais. Além disso, a participação dos alunos de medicina possibilitou a criação de uma Liga de Estudantes que vem participando ativamente nas atividades acadêmicas de TB no Estado do Rio de Janeiro, em consonância com a SES e suas respectivas faculdades.

BRITO RC et al. Resultou de um a tese de Mestrado e da interação entre a Secretária Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro e a UFRJ e UERJ. Num estudo prospectivo realizado num hospital universitário referência para tratamento de TB e AIDS, em 1996-1998, observou-se uma taxa elevada de resistência primária a RMP e INH (3,6%) superior aquela referida em Centros de Saúde e, na análise múltipla ela esteve associada a variável ser profissional de saúde. Estes achados corroboram a necessidade de que sejam implantadas medidas efetivas de biossegurança no ambiente hospitalar e que os laboratórios de bacteriologia destes hospitais realizem de rotina exames de cultura e testes de sensibilidade aos fármacos anti-TB em hospitais de referência.

OGUSKU MM e SALEM JI. Resultou de uma tese de doutorado realizado no INPA no Amazonas. Foram analisadas cepas de *Mtb* isoladas de pacientes atendidos no Estado do Amazonas quanto à pertinência de se utilizar diferentes testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) para o diagnóstico

de TB, através da identificação das seqüências de DNA alvo mais relatadas na literatura: IS 6110, 38 kDa, MPB64 e 65 kDa. O protocolo utilizado no processamento das amostras clínicas e os iniciadores (*primers*) específicos utilizados para amplificação do fragmento de 123 pb da seqüência IS 6110 demonstraram maior eficiência no diagnóstico da tuberculose pulmonar (paucibacilar) em comparação com a literatura: percentuais de positividade (92,1%), concordância diagnóstica (0,9143), co-positividade (94,7%) e conegatividade (100%). Tais resultados demonstram a necessidade de que, antes da comercialização de novas técnicas de biologia molecular, deve-se contemplar a realização de análises de perfis genéticos de cepas de *Mtb* de diferentes regiões do País.

SOARES LCP et al, Resultou de uma tese de Mestrado e interação entre a UFRJ e Faculdade de Medicina de Campos (FMC). Em 2002, foi realizado um estudo transversal com a prova tuberculínica (PT), em dois tempos, entre 316 alunos da FMC no interior do Estado do Rio de Janeiro. Foi observada uma maior taxa de PT positiva quanto maior o tempo de contato com pacientes com TB ativa atendidos no Hospital Estadual de referência regional para Emergência Doenças Infecto-Contagiosas (incluindo TB), que auxilia na formação dos alunos da graduação. A prevalência da 1a. PT positiva foi de 1,4% e após o segundo teste, ela passou a ser de 7,9%. Estes resultados chamam atenção para a necessidade de que ocorra um maior engajamento das Unidades Acadêmicas e seus hospitais universitários na: a) investigação rotineira com a PT, em dois tempos, no início da graduação de profissionais de saúde (médicos, enfermeiros) que terão contato direto com TB ativa em hospitais; b) e avaliação continuada durante o curso para identificar a viragem da PT e oferecer quimioprofilaxia recomendada nas Normas do MS.

BORGES N, et al Resultou de uma tese de Mestrado e interação entre Secretaria Estadual de Saúde (SES) do Rio Grande do Sul (RS), Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre e Universidade Luterana. Foi realizado um estudo retrospectivo que relacionou as informações clínicas epidemiológicas e a tipagem molecular de cepas de *M.tb* isoladas de pacientes atendidos num Centro de Saúde em Porto Alegre. A proporção de cepas cluster (com agrupamento genotípico) que sugere infecção recente foi de 29,1% e o vínculo epidemiológico entre elas foi de 37,5%. A

realização de estudos de biologia molecular associadas a análise clínica e epidemiológica como o presente estudo são de elevada relevância pois podem promover melhor entendimento da dinâmica de transmissão da TB e auxiliar o gestor local para revisão de prioridades no controle da TB

RIBEIRO MO et al,. Resultou de uma tese de mestrado e interação entre a UFRJ e Lacen SES-RS . Em razão da demora na obtenção dos resultados de teste de sensibilidade, os autores realizaram um estudo de acurácia de técnicas fenotípicas rápidas, em meio líquido, utilizando indicadores de oxi-redução (MTT, Alamar blue), para o diagnóstico de resistência a RMP e INH em cepas de *Mtb*. Comparando os resultados dos testes com o padrão-ouro, obteve-se uma concordância de 95%, e o tempo para obtenção dos resultados foi de 7 dias, contrastando com 28 dias para o método convencional. Com estes resultados, torna-se necessário avaliar a validação destes novos testes em outros laboratórios de referência e em seguida estudos de custo-efetividade em locais que possam analisar as relações entre os dados clínico-epidemiológicos e os dados coletados nos laboratórios. Para que posteriormente tais testes possam ser utilizados e/ou comercializados é necessário que tais estudos sejam realizados em Unidades credenciadas pelo órgão regulador: ANVISA, e sigam as boas práticas clínicas (GCP) e laboratoriais (GLP)

OLIVEIRA MM et al. Resulta de uma tese de Doutorado e interação entre a UFRJ, a FioCruz e SES do RJ e de Goiás. Neste estudo original, em nosso meio, os autores avaliaram o potencial papel de polimorfismos de base única/SNPs na região promotora do gene que codifica para TNF- α (-238 e -308) na susceptibilidade à tuberculose (TB). O alelo -238A esteve associado significativamente com susceptibilidade à ocorrência de TB e gravidade das formas clínicas ($p= 0,00002$). Por outro lado o alelo -308A esteve associado significativamente com a proteção a outras formas de doença pulmonar ($p=0,02$). Outros estudos que avaliem tal associação e virulência do *Mtb* poderão confirmar ou não a sua utilidade como marcador de gravidade clínica, principalmente nos grupos de indivíduos recentemente infectados que estarão sob risco de adoecimento de formas de TB de elevada morbi/letalidade.

RODRIGUES JÚNIOR JM et al. Os autores comentam que as vacinas de DNA podem se tornar importante ferramenta no controle da TB em nível

mundial. Os dois antígenos estudados por pesquisadores brasileiros (Ag 85 e hsp65) e analisados em estudos pré-clínicos protegem contra infecção experimental por *M.tb* virulenta. A vacina DNA-hsp65 além de apresentar atividade terapêutica (capaz de curar os animais previamente infectados, com TB sensível e resistente), também induz a secreção de citocinas de padrão Th1 criando um ambiente favorável à tão sonhada erradicação do bacilo. Além disso, merece destaque a abordagem inovadora do grupo de pesquisadores, pois através da REDE-TB, esta estratégia tem possibilitado a realização de outro sonho: Implementar um Sistema Virtuoso de Inovação Tecnológica no Brasil que inclua uma efetiva e transparente interação entre a Universidade (caracterizada pela Invenção: novas idéias) e a Indústria Brasileira/Nanocore (caracterizada pela Inovação Tecnológica) e apoio de instituições governamentais. Neste trabalho em conjunto também foi possível agilizar estudos que demonstram a eficácia de outras via de administração e de formulação na qual a vacina é administrada

LAPA E SILVA e NEIO BOÉCHAT. Os autores enfatizam a necessidade de se abordar estudos sobre o estabelecimento da infecção latente e o desenvolvimento da forma ativa da TB, aliando os aspectos clínicos com a imunologia e a genética, com o objetivo de se identificar um desequilíbrio entre citocinas ativadoras e desativadoras da função microbicida dos macrófagos. Além disso, também consideram importante a realização de estudos que avaliem o papel dos bacilos neste contexto, pois existem evidências que a micobactéria secreta proteínas capazes de induzir a expressão de citocinas chave como IL-10, agindo assim para burlar os mecanismos de defesa. A compreensão destes mecanismos poderá representar avanços na prevenção e descoberta de novos alvos terapêuticos para o controle da tuberculose.

CRISTINA VIANA-NIERO C e LEÃO SC. Os autores comentam a utilidade das técnicas de biologia molecular na diferenciação entre *M.tb* e *M.bovis* de interesse para a Medicina e Medicina Veterinária. Em cepas européias, mostrou resultados de um novo marcador fragmento *mtp40*, exclusivo de *M.tb* e ausente do genoma de *M. bovis*. Sugerem a análise deste marcador em conjunto com outros em cepas de micobactérias isoladas nas diferentes regiões do País para o diagnóstico diferencial de *M.tb* e *M. bovis*

REFERÊNCIAS

1. Ruffino Netto A. A carga da tuberculose: reflexões sobre o tema. J Bras Pneumol 2004; 30:398-400
2. Barroso EC, Mota RMS, Pinheiro VGVF, Campelo CL, Rodrigues JL. Ocorrência de tuberculose doença entre contatos de tuberculose sensível e tuberculose multirresistente. J Bras Pneumol 2004; 30:401-8
3. Neves DD, Dias RM, Alves da Cunha AJL, da Silva Chibante AM. Rendimento de variáveis clínicas, radiológicas e laboratoriais para o diagnóstico da tuberculose pleural. J Bras Pneumol 2004; 30:409-16
4. Selig L, Belo M, Alves da Cunha AJL, Teixeira Eg, Brito, R; Luna AI, Trajman A. Óbitos atribuídos à tuberculose no estado do Rio de Janeiro. J Bras Pneumol 2004; 30: 417-24
5. Brito RC, Gounder D, Bonfim de Lima D, Siqueira H, Cavalcanti Hr, Pereira Mm, Kritski AL. Resistência aos medicamentos antituberculose de cepas de *mycobacterium tuberculosis* isoladas de pacientes atendidos em hospital geral de referência para tratamento de aids no Rio de Janeiro. J bras Pneumol 2004; 30:425-32
6. Ogusku MM e SALEM JI. Análise de diferentes primers utilizados na PCR visando o diagnóstico da tuberculose no estado do Amazonas. J Bras Pneumol 2004; 30:433-9
7. Soares LCP, Queiroz Mello FC, Kritski AL. Prevalência da prova tuberculínica entre alunos da graduação da Faculdade de Medicina de Campos, Rio de Janeiro. J Bras Pneumol 2004; 30:440-7
8. Borges M, Cafrune PI, Possuelo LG, Valim ARM, Ribeiro MO, Rossetti MLR. Análise molecular de cepas de *mycobacterium tuberculosis* provenientes de um centro de saúde ambulatorial em Porto Alegre, RS. J Bras Pneumol 2004; 30:448-54
9. Ribeiro MO, Gomes MS, Senna SG, Rossetti NLR, Fonseca LS. Avaliação de testes rápidos em microplacas usando indicadores de viabilidade celular para determinação da susceptibilidade de cepas de *mycobacterium tuberculosis* a isoniazida e rifampicina. J bras Pneumol 2004; 30:455-60
10. Oliveira MM, Simião da Silva JCS, Fonseca-Costa JF, Amim LH, Loredo CCS, Mello H, Queiroz, LF, Mello FCQ, Lapa e Silva JR, Kritski AL e Santos AR. Distribuição de polimorfismos de base única (snps) no gene de TNF- α (-238/-308) entre pacientes com TB e outras pneumopatias: marcadores genéticos de susceptibilidade a ocorrência de TB? J Bras Pneumol 2004; 30:461-7
11. Rodrigues Júnior JN, de Melo Lima K, Castelo AANC, Martins VLCB, Aparecida dos Santos S, Faccioli LH, Silva CL. É possível uma vacina gênica auxiliar no controle da tuberculose? J Bras Pneumol 2004; 30:468-77
12. Lapa e Silva JR, Boéchat N. O ressurgimento da tuberculose: impacto do estudo da imunopatogenia pulmonar. J Bras Pneumol 2004; 30:478-84
13. Viana-Niero C e Leão SC. Limitações do uso do fragmento *mtp40* como marcador de diferenciação entre *mycobacterium tuberculosis* e *m. Bovis*. J bras Pneumol 2004; 30:485-95