



A ORIGEM DA MULTIRESISTÊNCIA NA TUBERCULOSE OU ...O QUE EU TERIA PARA PROVOCÁ-LOS

Fernando A. Fiuza de Melo

Quem é o palestrante e qual o público?



Advertência aos ouvintes: considero que há, entre outros, duas formas de conhecimento...



Características importantes do bacilo no tratamento:



Crescimento lento:

Populações persistentes (crescimento anaeróbio?)



Aeróbio estrito:

Diferentes populações de acordo com a oferta de O_2



Resistente aos agentes químicos (BAAR):

A droga só atua quando o bacilo se multiplica



Alta percentagem de mutantes resistentes:

Avaliação do perfil de resistência na comunidade

A vida começa na água...

No início, seres vivos
simples, proto e
eucariócitos...

Logo se diferenciam,
se complexificam e
se relacionam...



Resistência
natural

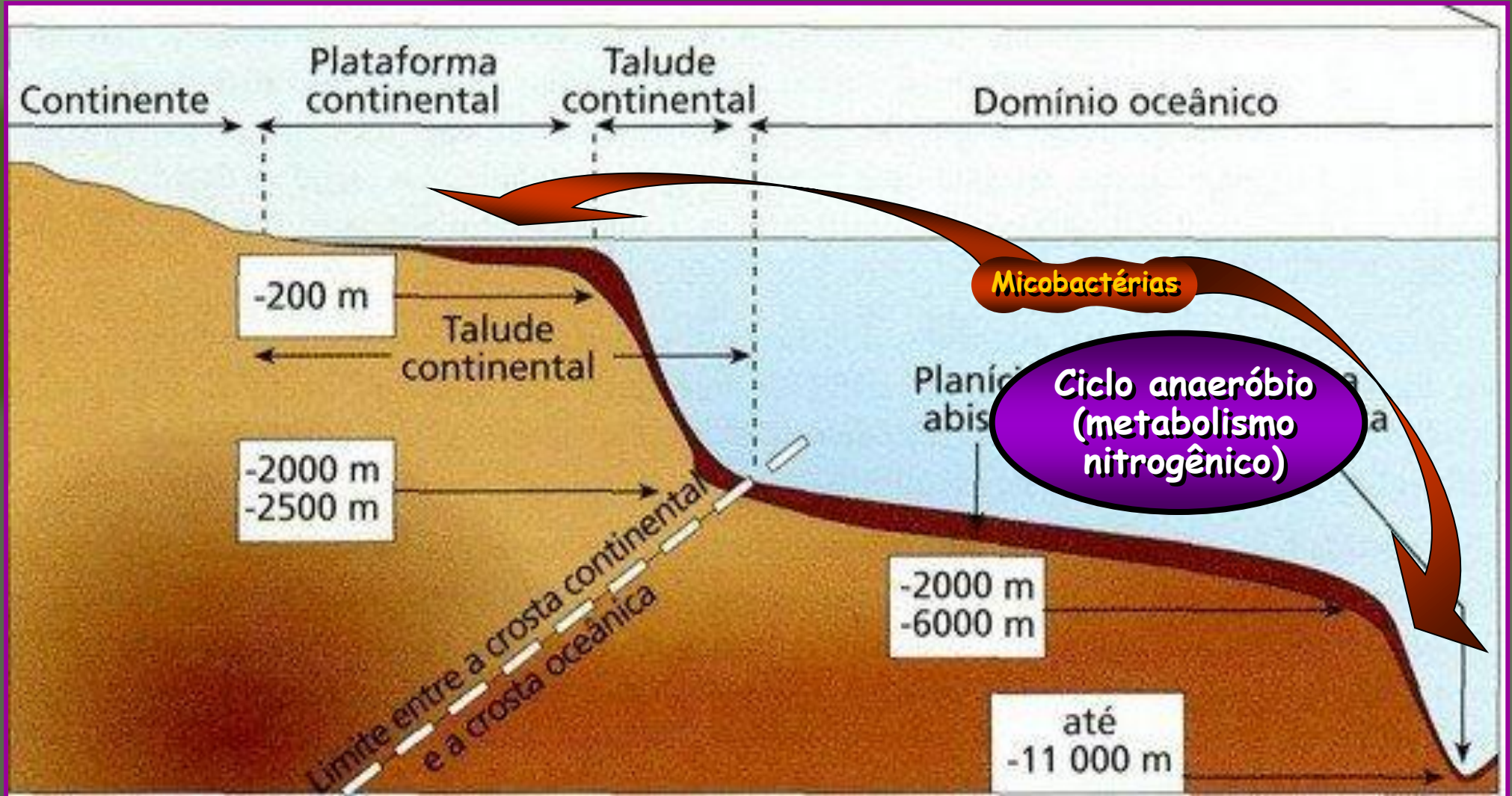
Disputam o
espaço vital

Predadores
e vítimas

Parasitismo/
comensalismo

Uns convivem, outros agridem, alguns resistem e assim surge a...

Evolução das micobactérias



A resistência natural do *M. tuberculosis*

Felizmente, de
4 mecanismos de
resistências
às drogas:

mutação,

transformação,
transdução e
conjugação,

o *M. tuberculosis* apresenta somente o de **mutação**

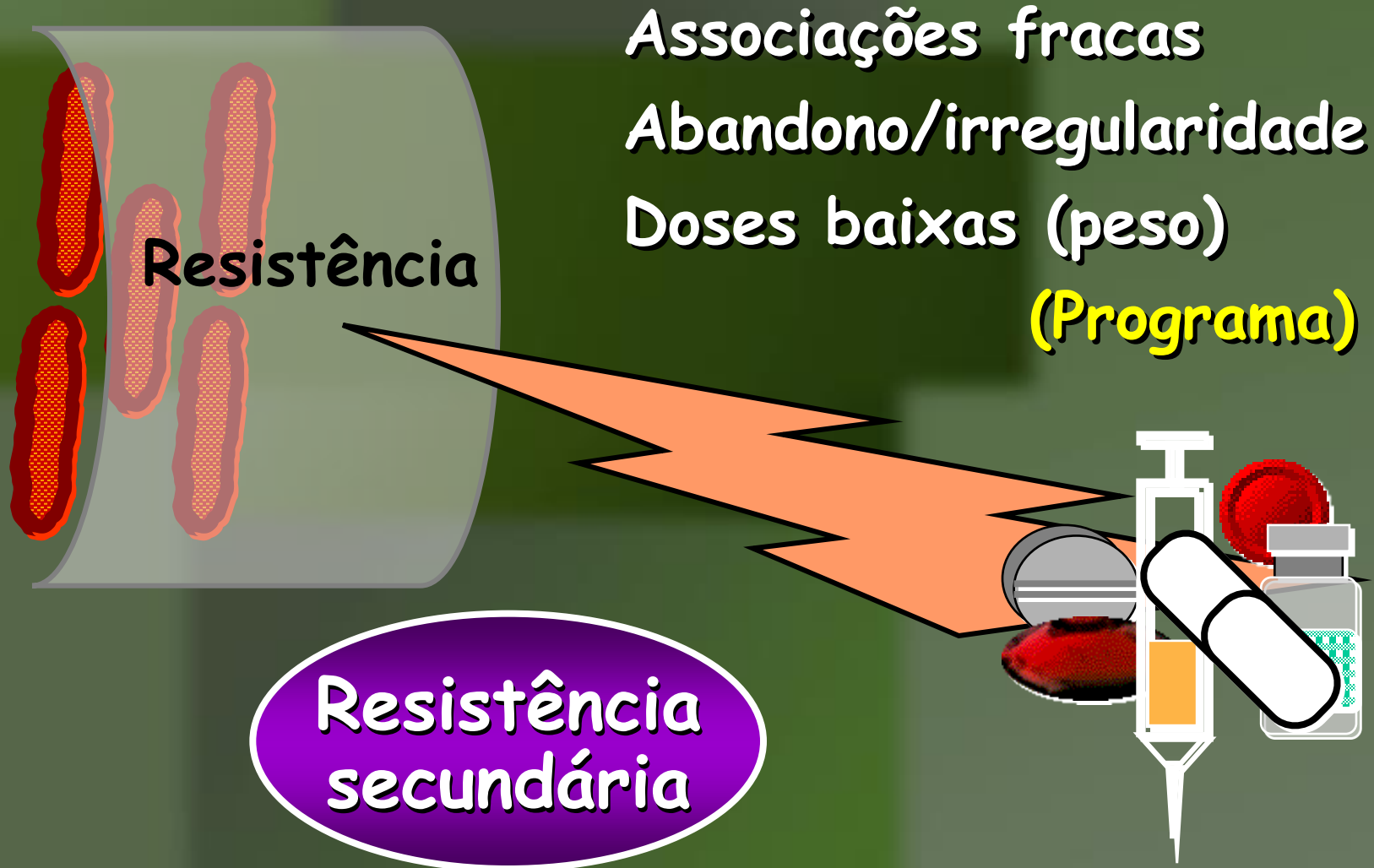


Resistência natural em cepas selvagens "*Mycobacterium tuberculosis*"

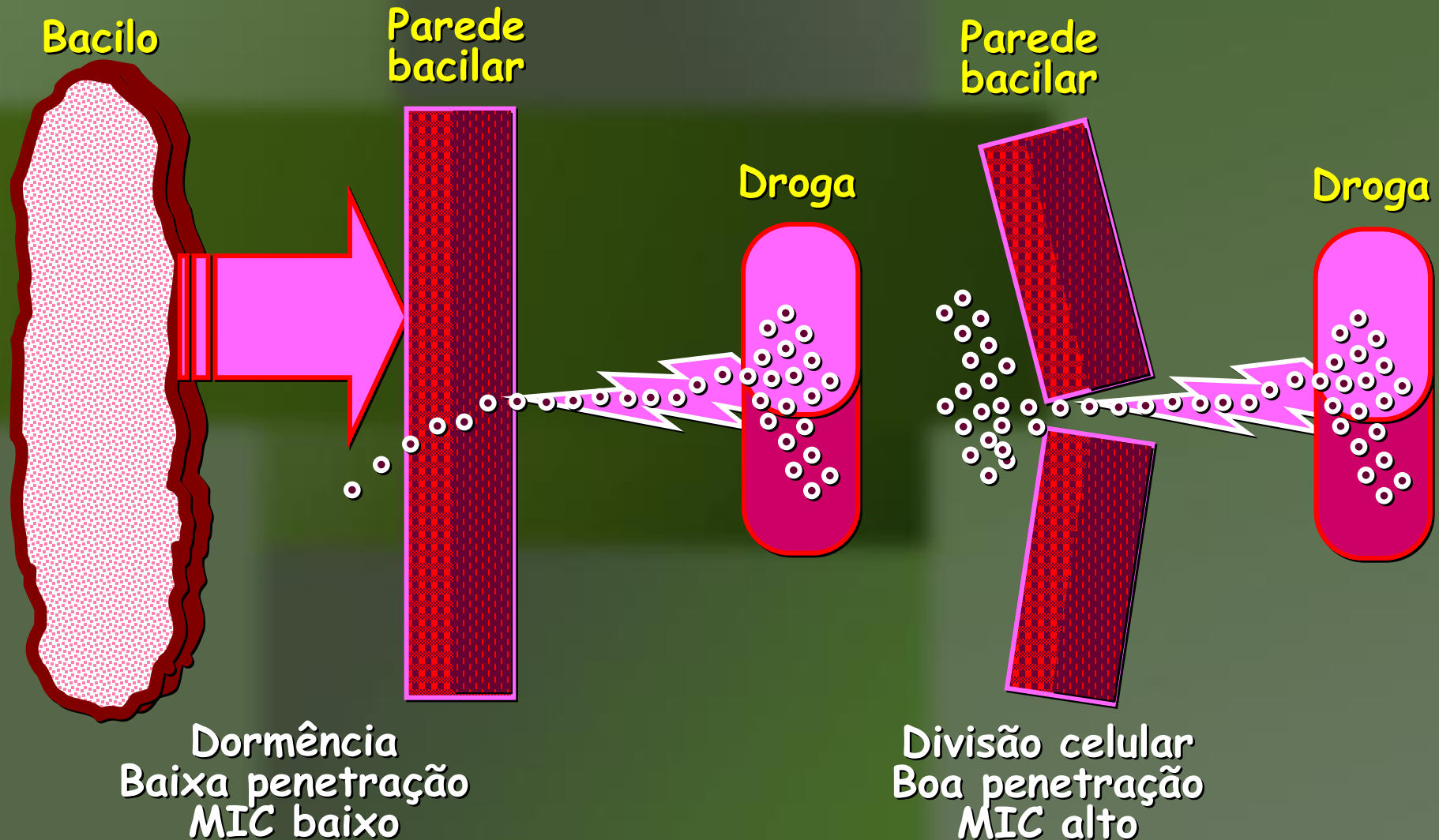
DROGAS	CONCENTRAÇÃO NA CULTURA (mcg/ml)	FREQUÊNCIA DE MUTANTES RESISTENTES
RMP	40,0	1 em cada 10^8
INH	0,2	1 em cada 10^6
SM	4,0	1 em cada 10^4
EMB	2,0	1 em cada 10^5
ETH	20,0	1 em cada 10^3
PZA	25,0	1 em cada 10^3

Fonte: Canetti G e cols. Bull WHO, 1969

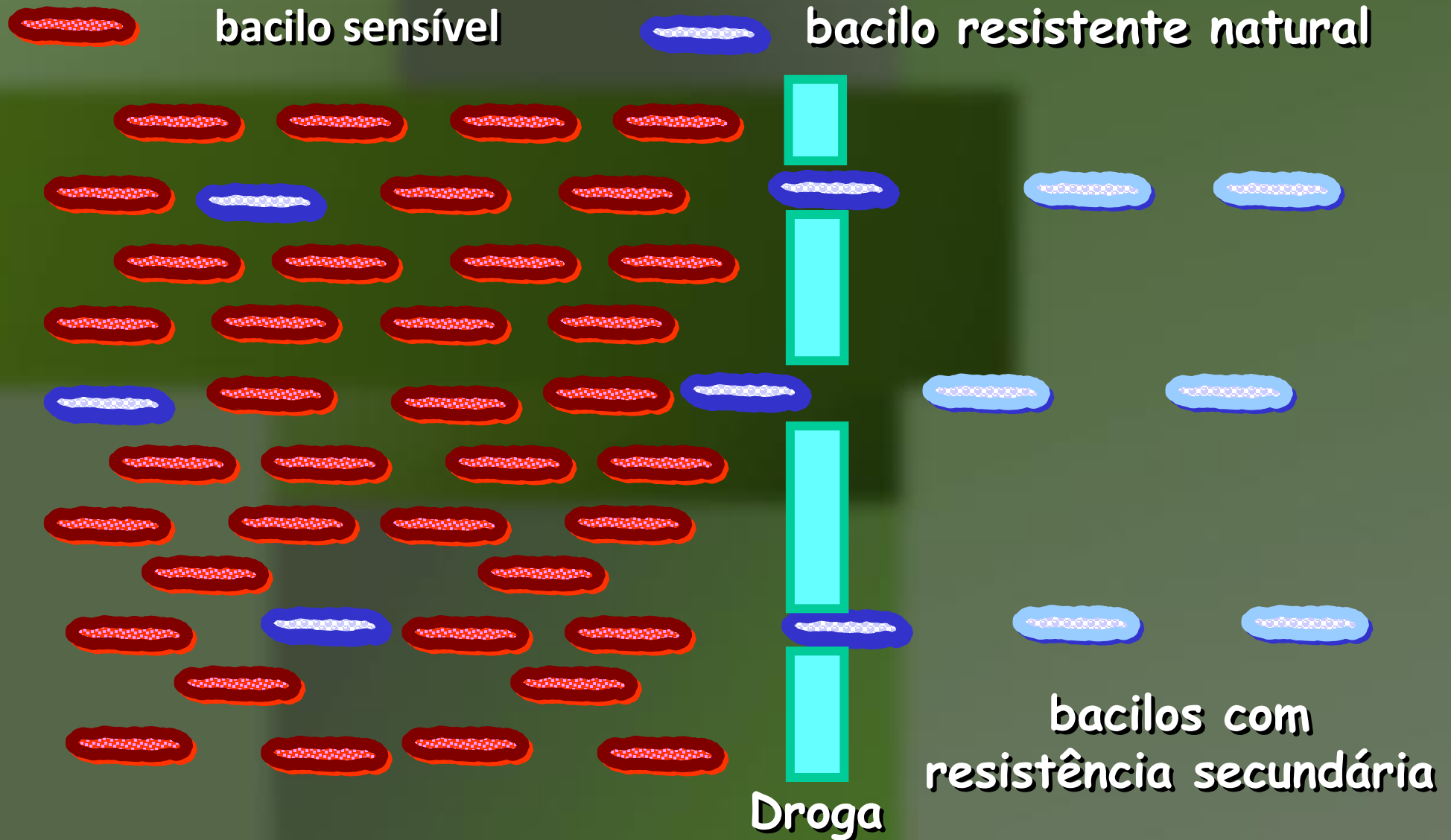
A intervenção humana na ecologia das micobactérias (a resistência bacilar provocada pelas drogas)



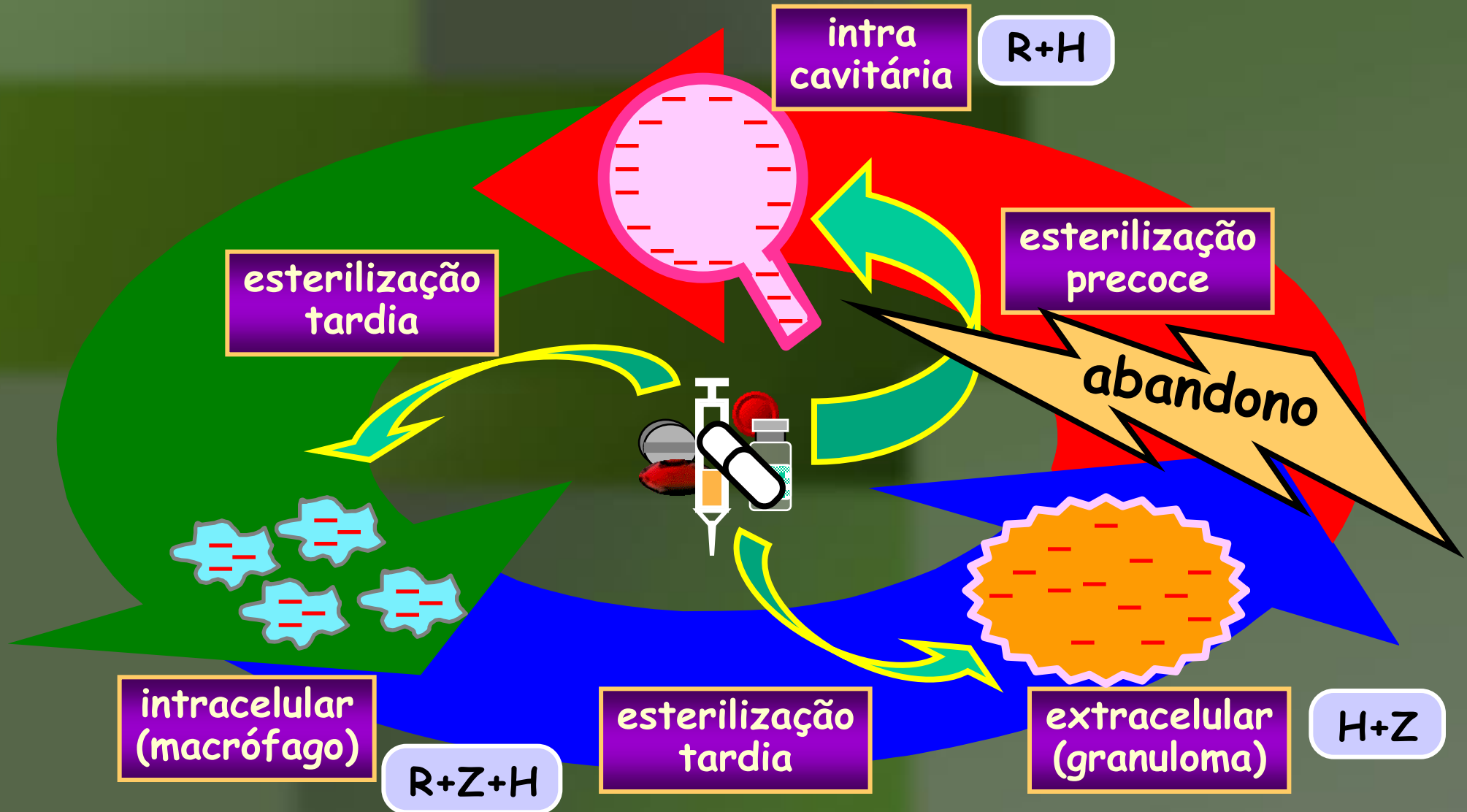
Ação das drogas X Membrana bacilar



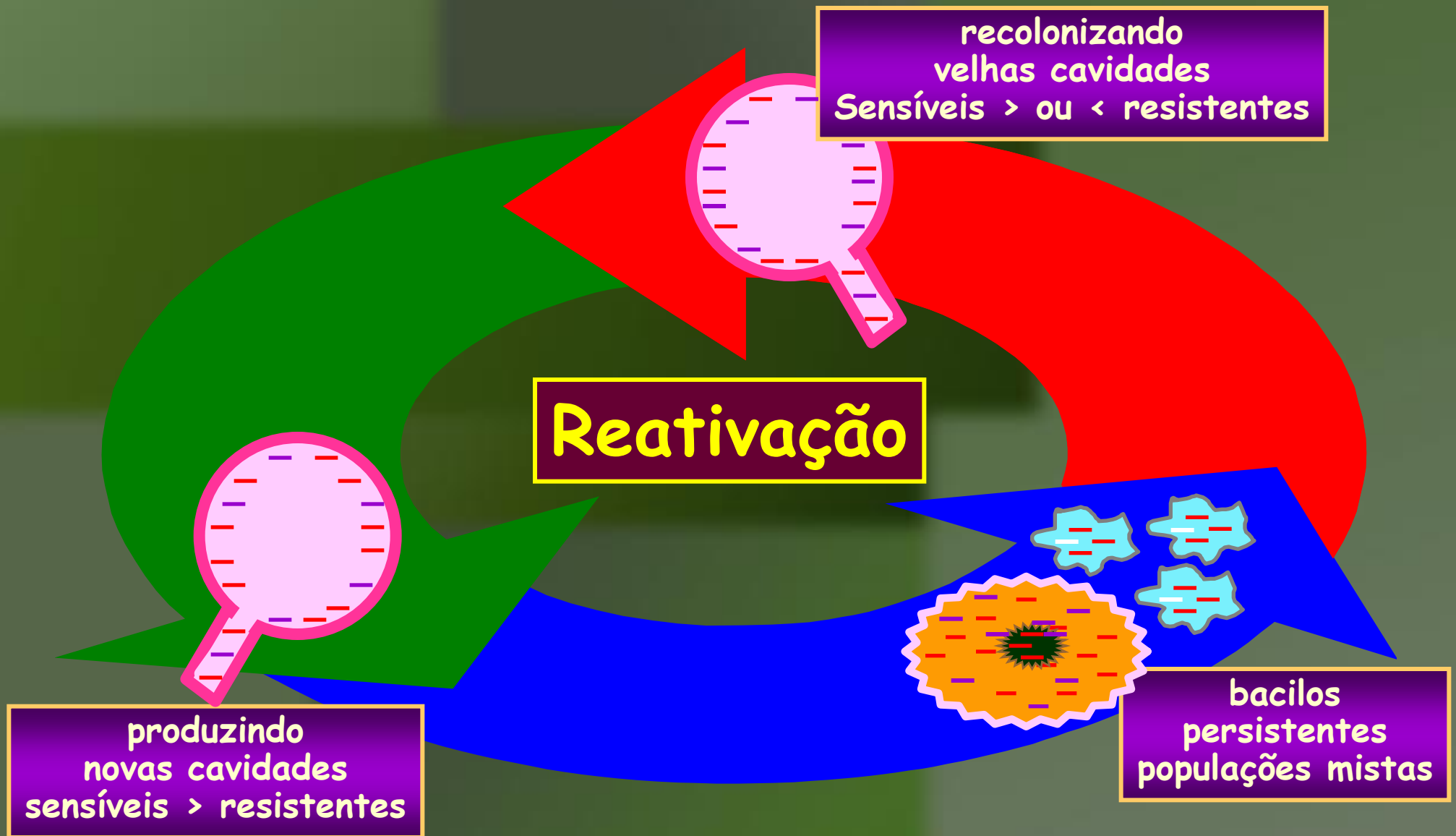
Resistência secundária ou pós-primária: (seleção de mutantes resistentes...)



Populações bacilíferas, ação das drogas e interrupção por abandono

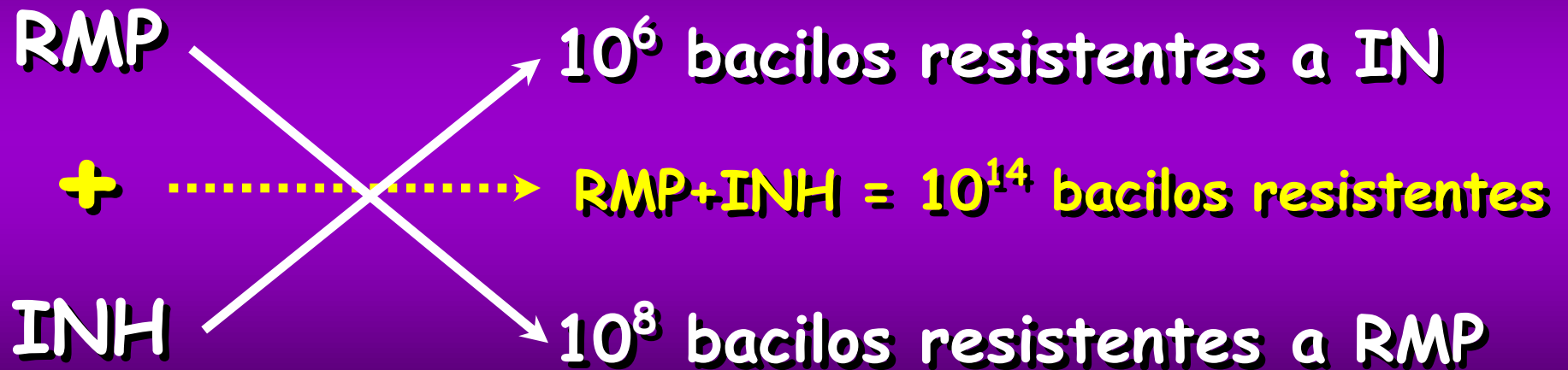


Populações bacilares após o abandono



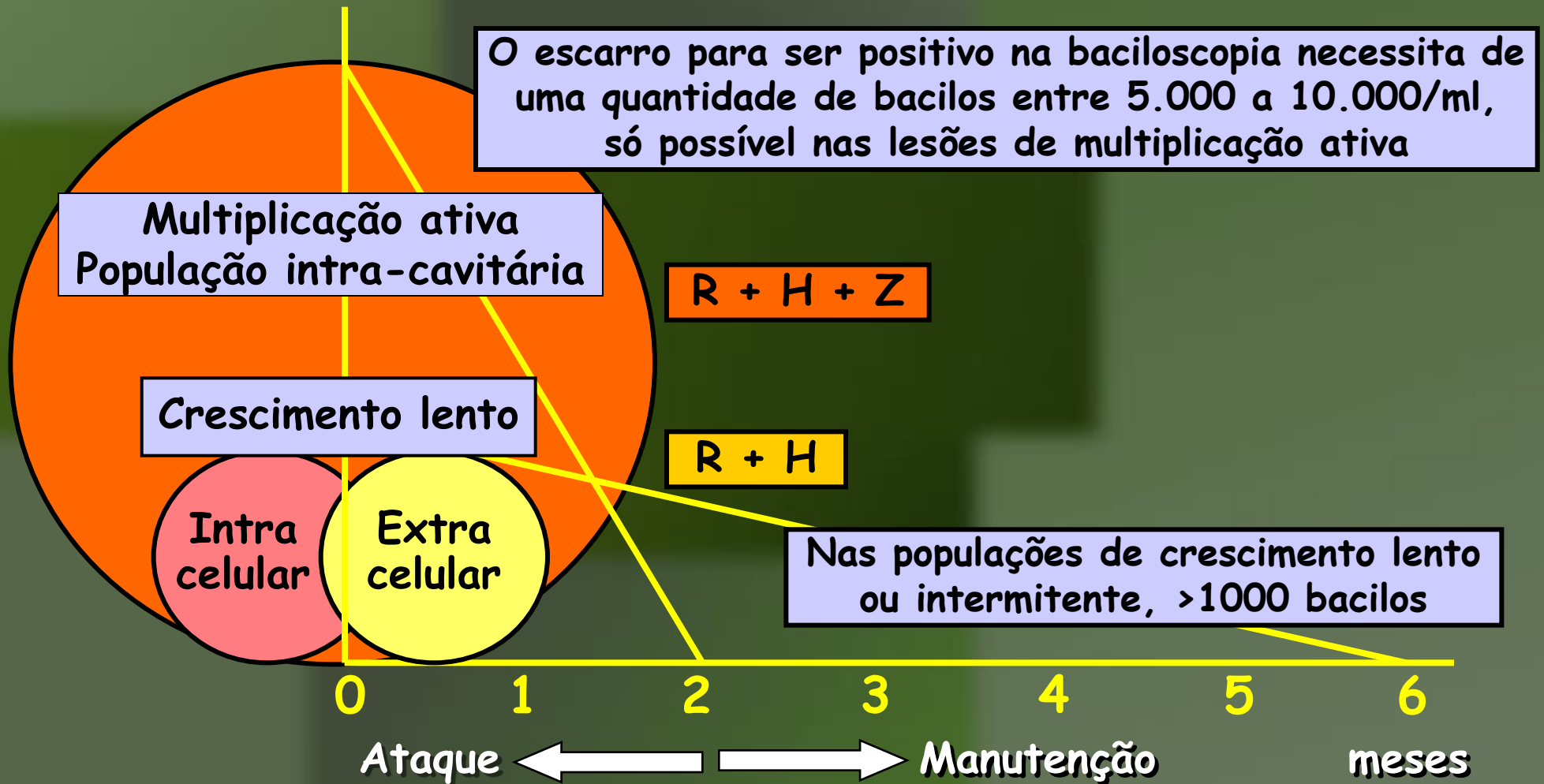
Associação de drogas como proteção à resistência do "M. tuberculosis"

"FOGO CRUZADO"



Fonte: Dalcolmo MP, Tese de Doutorado, 1999

Esquema para tratamento da tuberculose

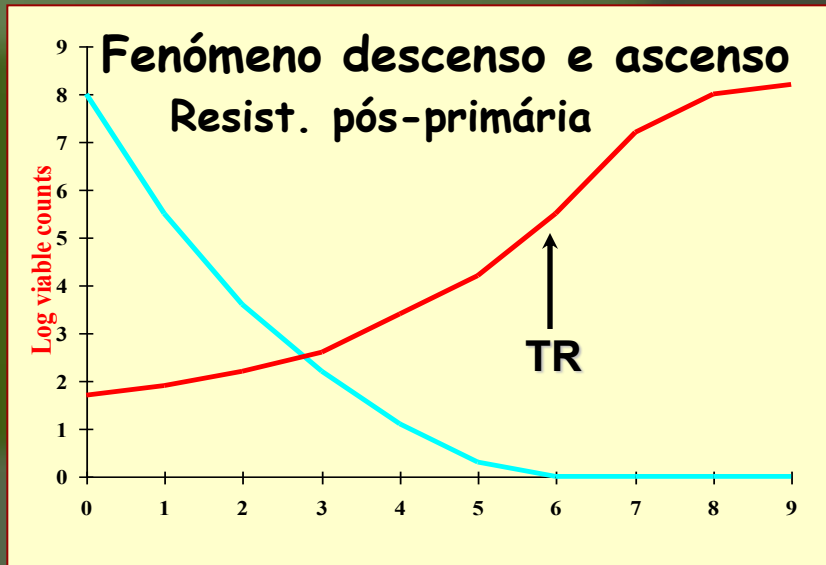


Modificado de Grosset, Clin ChestMed;1,1980

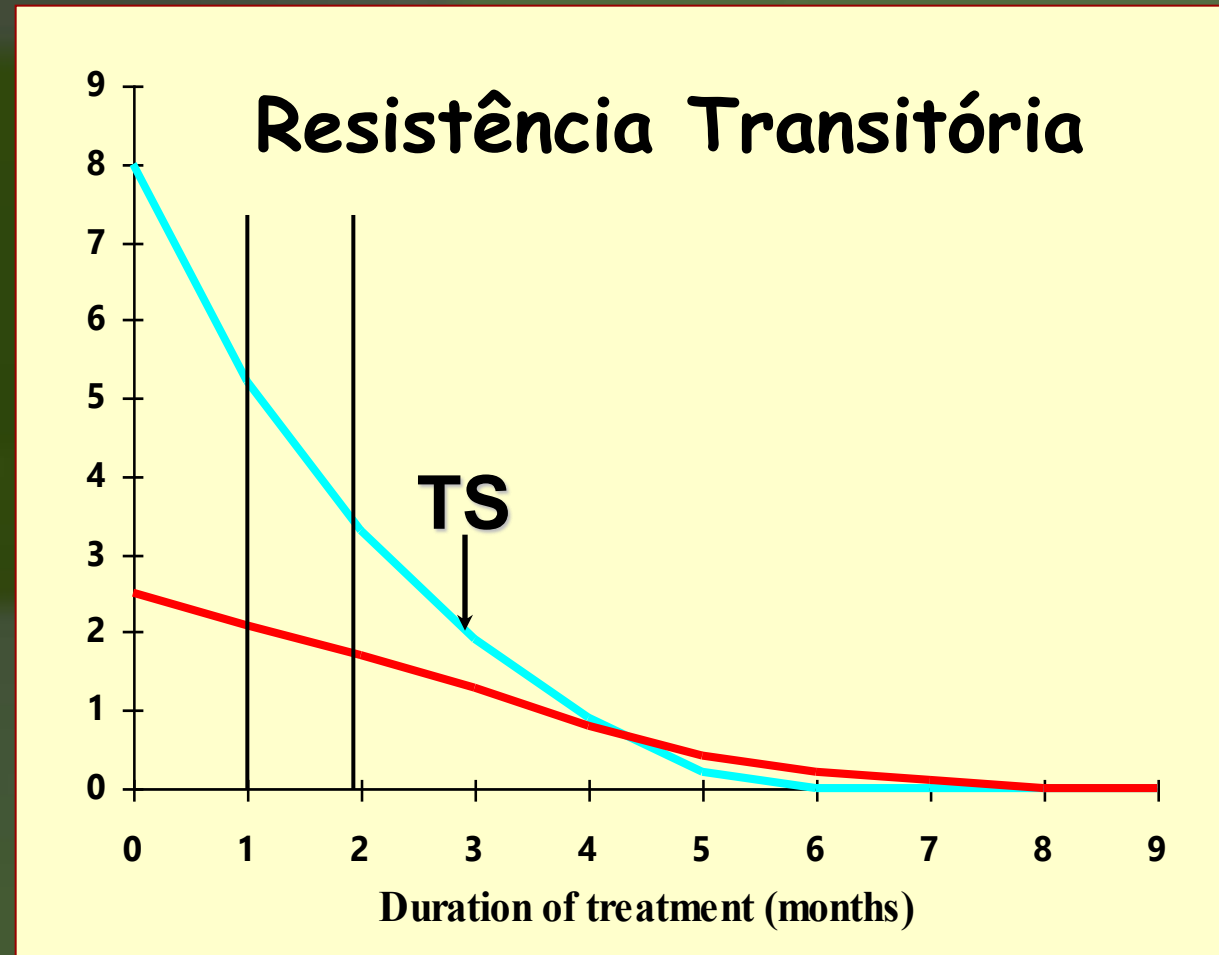
Resistencia transitória em tuberculose

S ou H ou S+H

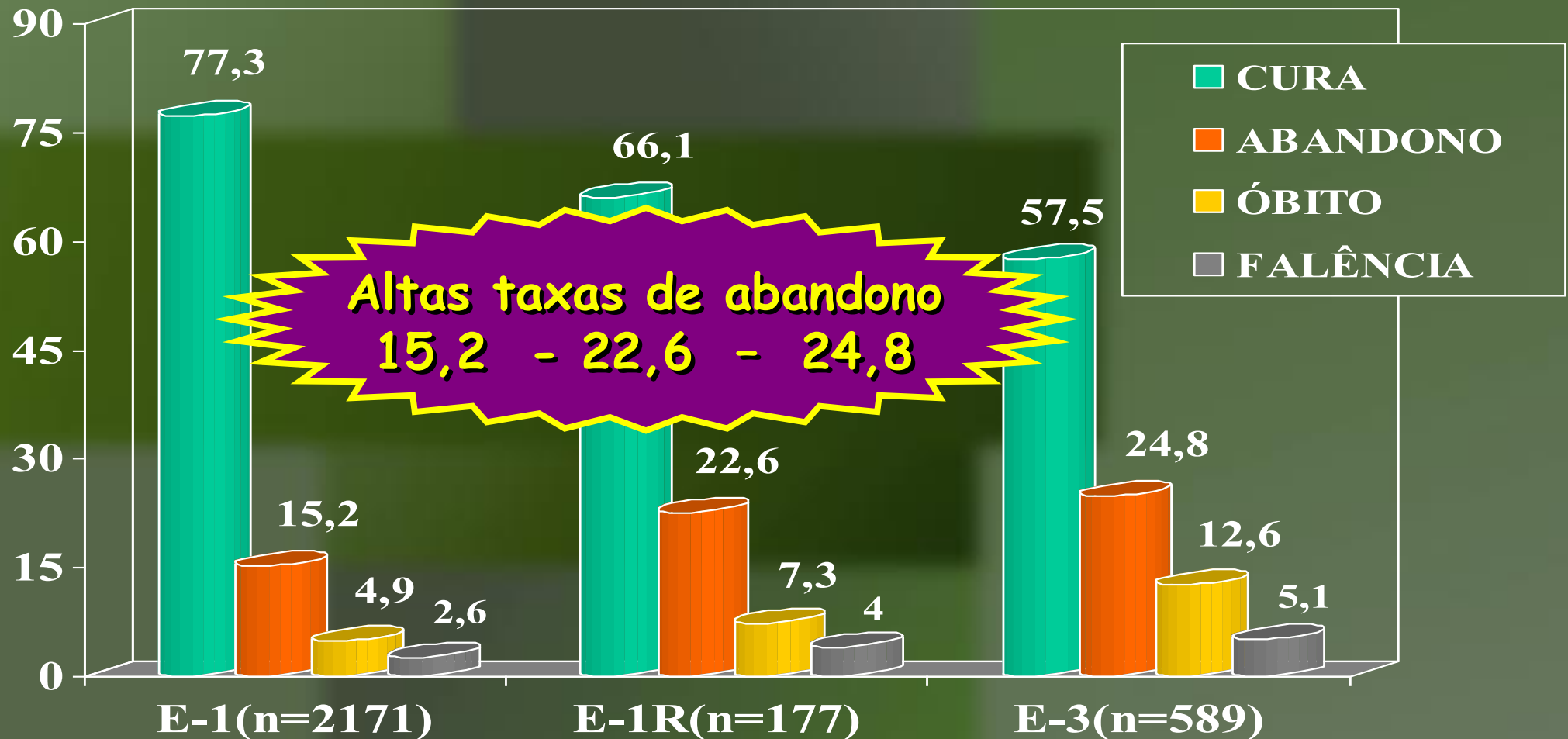
Esquema RHZ



A resistência transitória com a R não altera o resultado do tratamento, não sendo necessário alterar o esquema



Rendimento dos esquemas normatizados (rotina)

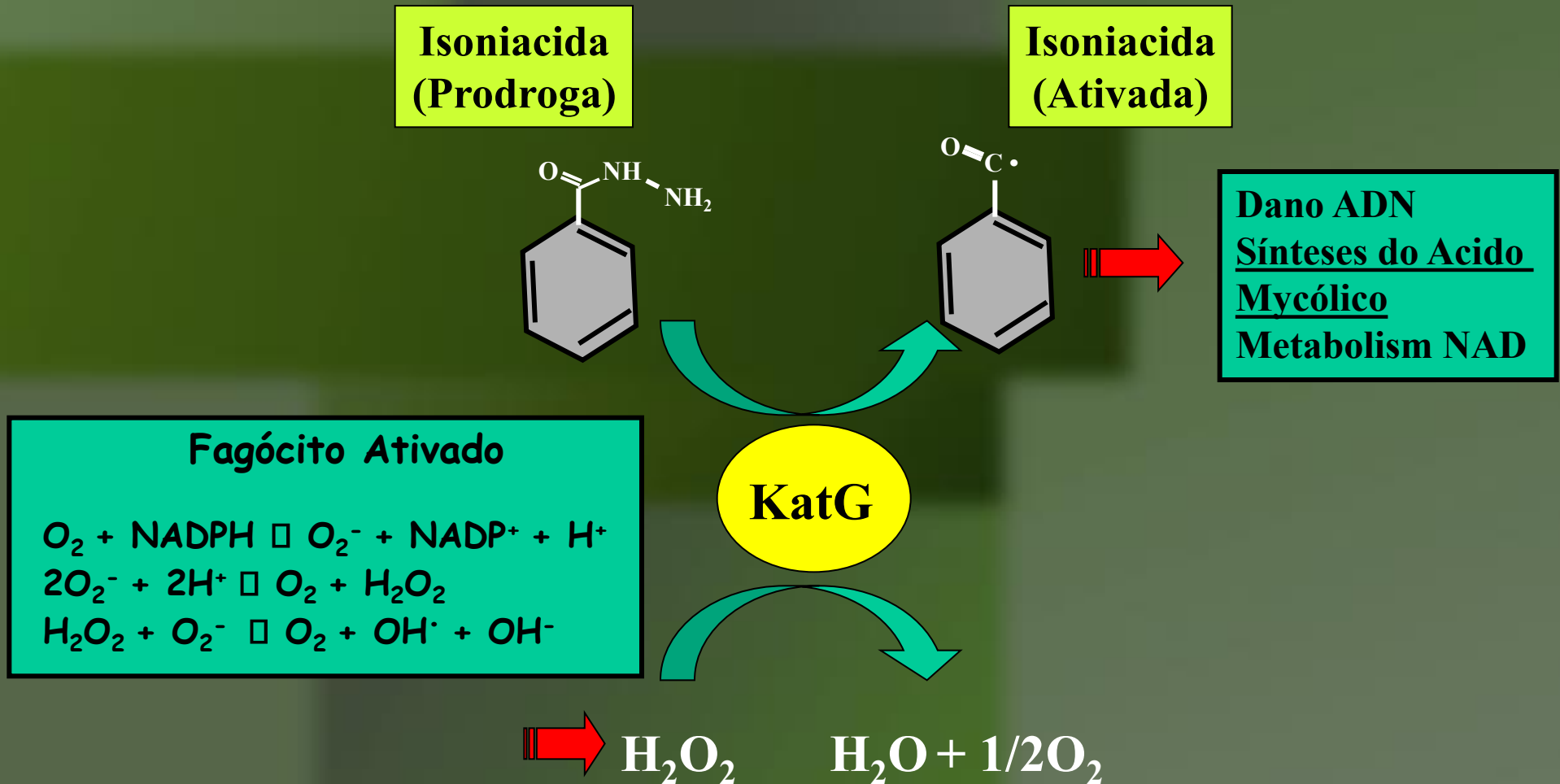


Final da década de 1990 - Adoção da Supervisão
Dos 5 pontos da Estratégia DOTs, o Brasil não aplicava a Supervisão

Alteraciones genéticas de resistencia à INH

Gen	Alteracion	Correlacion fenotipica	Tecnica
<i>katG</i>	Delección, mutaciones R463L*, S315T	3-73%	PCR PCR-SSCP Secuenc.
<i>inhA</i>	Mutacion	75 %	PCR-SSCP Secuenc.
<i>ahpC</i>	Mutacion	13%	PCR-SSCP Secuenc.

KatG (catalase-peroxidase) ativa a prodroga da isoniacida e protege contra o stress oxidativo



Screening and Characterization of Mutations in Isoniazid-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates Obtained in Brazil

Rosilene Fressatti Cardoso,^{1,2} Robert C. Cooksey,³ Glenn P. Morlock,^{3*} Patricia Barco,²
Leticia Cecon,² Francisco Forestiero,² Clarice Q. F. Leite,⁴ Daisy N. Sato,⁵
Maria de Lourdes Shikama,⁶ Elsa M. Mamizuka,²
Rosario D. C. Hirata,² and Maria H. Hirata²

Department of Clinical
University, Paulista
of São Paulo, S

ciences, Paulista State
,⁶ and University
arch, National

Rec

004

10,3% de alterações não
reportadas no mundo.
Dose dependência da H?

We investigated mutations in the genes *katG*, *inhA* (regulatory and structural regions), and *kasA* and the *oxyR-ahpC* intergenic region of 97 isoniazid (INH)-resistant and 60 INH-susceptible *Mycobacterium tuberculosis* isolates obtained in two states in Brazil: São Paulo and Paraná. PCR-single-strand conformational polymorphism (PCR-SSCP) was evaluated for screening mutations in regions of prevalence, including codons 315 and 463 of *katG*, the regulatory region and codons 16 and 94 of *inhA*, *kasA*, and the *oxyR-ahpC* intergenic region. DNA sequencing of PCR amplicons was performed for all isolates with altered PCR-SSCP profiles. Mutations in *katG* were found in 83 (85.6%) of the 97 INH-resistant isolates, including mutations in codon 315 that occurred in 60 (61.9%) of the INH-resistant isolates and 23 previously unreported *katG* mutations. Mutations in the *inhA* promoter region occurred in 25 (25.8%) of the INH-resistant isolates; 6.2% of the isolates had *inhA* structural gene mutations, and 10.3% had mutations in the *oxyR-ahpC* intergenic region (one, nucleotide –48, previously unreported). Polymorphisms in the *kasA* gene occurred in both INH-resistant and INH-susceptible isolates. The most frequent polymorphism encoded a G₂₆₉A substitution. Although KatG₃₁₅ substitutions are predominant, novel mutations also appear to be responsible for INH resistance in the two states in Brazil. Since ca. 90.7% of the INH-resistant isolates had mutations identified by SSCP electrophoresis, this method may be a useful genotypic screen for INH resistance.

Inquéritos Nacionais de Resistência aos fármacos anti-tuberculosos (I)

Período	Medicamentos			
	(% de resistência primária)			
	H	R	RH	S
1º Inquérito (1995-97)	4,3	0,2	0,8	2,5
2º Inquérito (2007-08)	6,3	1,5	1,4	< 2,5

Fontes: 1º Inquérito: CRPHF-FUNASA-MS, 2000
2º Inquérito: PNCT-MS, 2009

Inquéritos Nacionais de Resistência aos fármacos anti-tuberculosos (II)

Período	Medicamentos		
	% Resistência secundária		
	H	R	RH
1º Inquérito (1995-97)	6,7	0,8	5,7
2º Inquérito (2007-08) (dados preliminares)	15,3	8	1,5-7,5

Fontes: 1º Inquérito: CRPHF-FUNASA-MS, 2000
2º Inquérito: PNCT-MS, 2009

Características da resistência à R+H

- ◆ Diferente de antigas resistências múltiplas, não é um fenômeno natural
- ◆ R+H constituem a melhor associação (mais eficaz e mais efetiva) contra o bacilo
- ◆ R é a droga de maior poder esterilizante, até o momento a única capaz de permitir a redução do tempo de tratamento

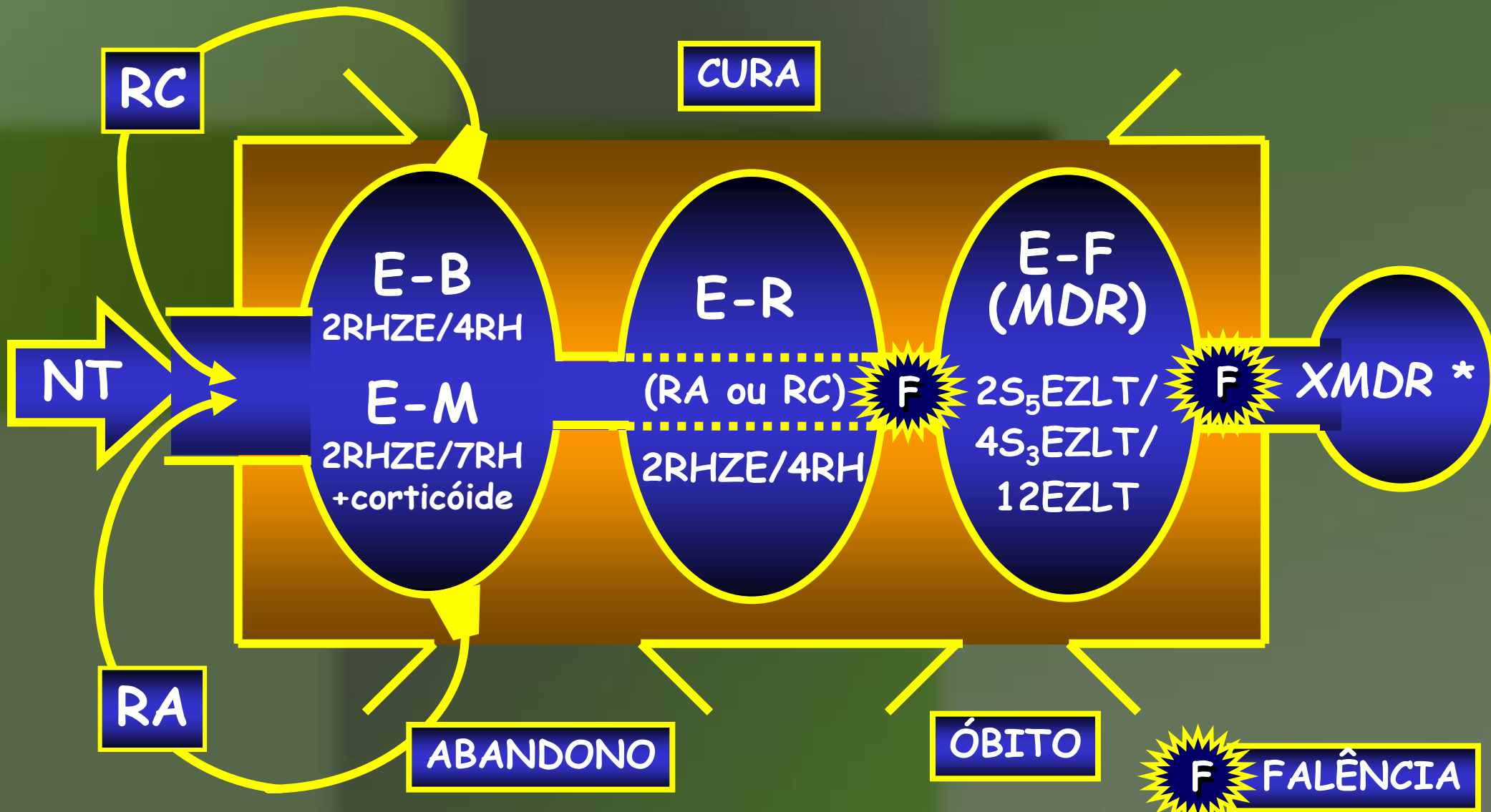
Os tipos de resistência do *M. tuberculosis*



Perspectivas para a MDR

- 
- 1) Regiões com altos recursos (5% dos casos)
 - 2) Regiões com recursos médios (30% dos casos) – aqui incluído o Brasil
 - 3) Regiões com baixos recursos (65% dos casos)

O NOVO SISTEMA de tratamento da tuberculose no Brasil



* Individualizado: drogas disponíveis (AM, KN, MOXI)

Um velho e conhecido problema no país

XMDR=TBMR

"O falido"



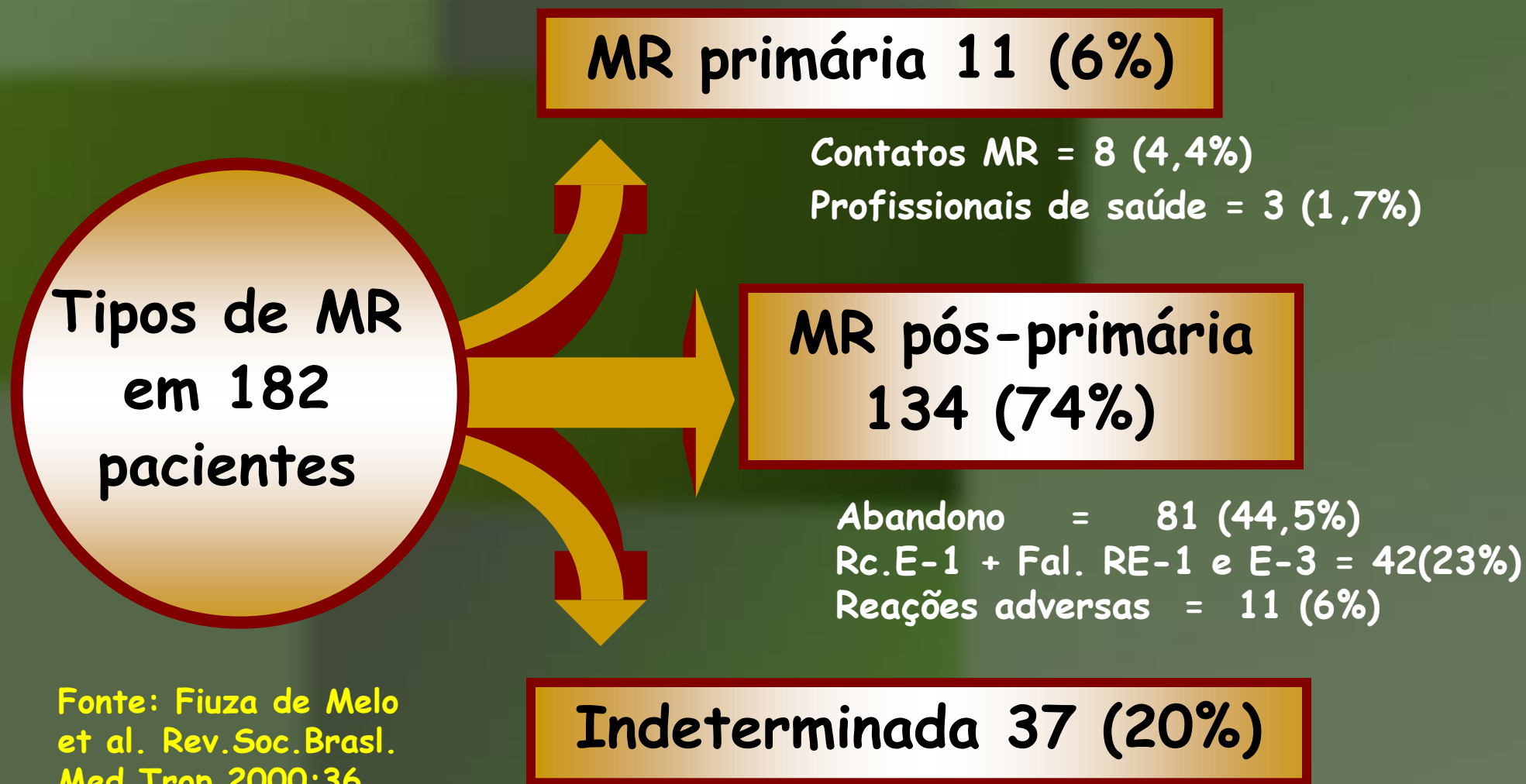
XMDR-TB no Brasil é um velho conhecido:

"o doente falido..." ou ...

"o inadiplente recalcitrante..." ou
faltoso contumaz...

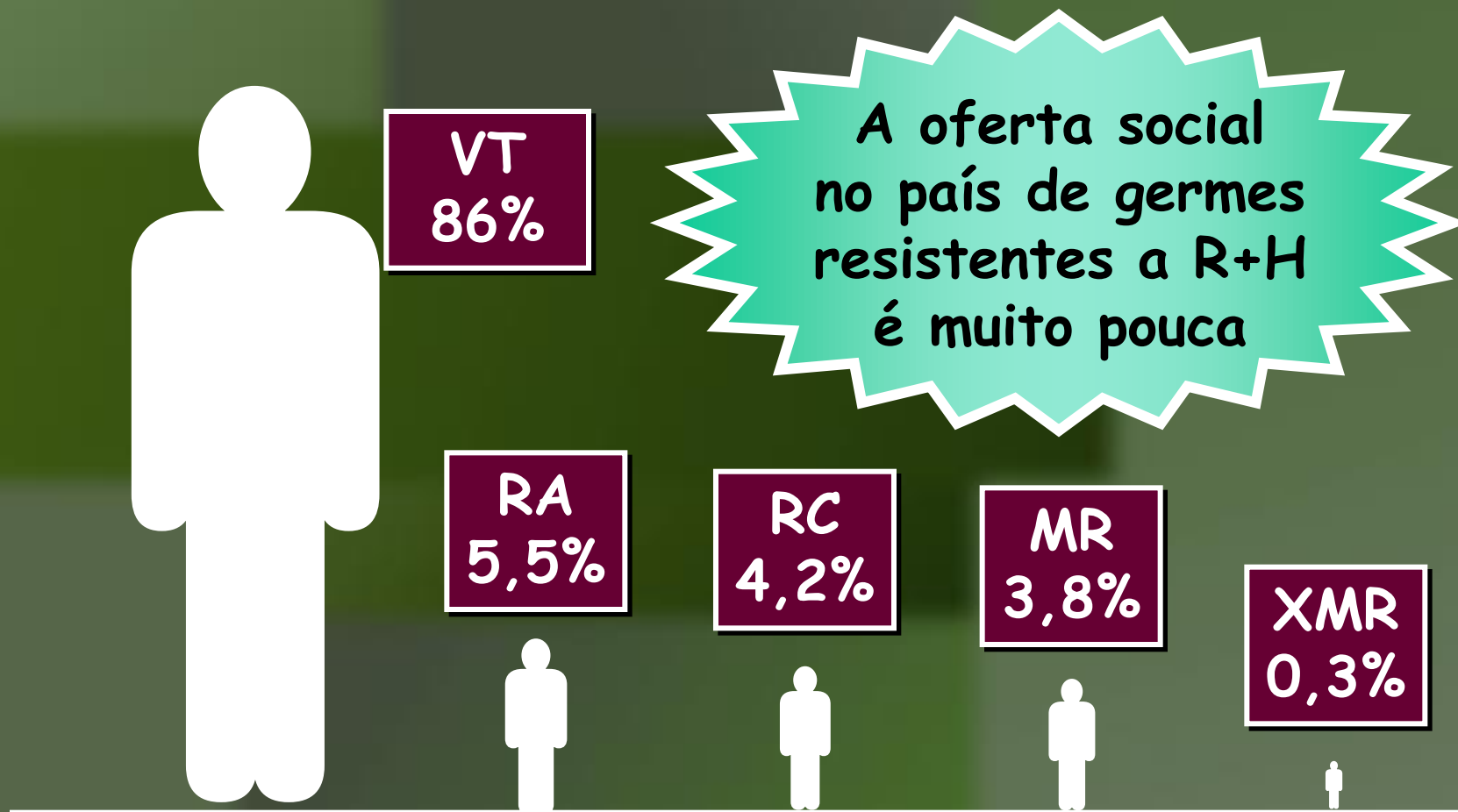
O que fazer com ele?
isolamento?
prisão?
sanatório?

Tipos de MR em 182 pacientes com TBMR ICF/SP - 1993 a 1997



Fonte: Fiuza de Melo
et al. Rev.Soc.Brasl.
Med.Trop.2000;36

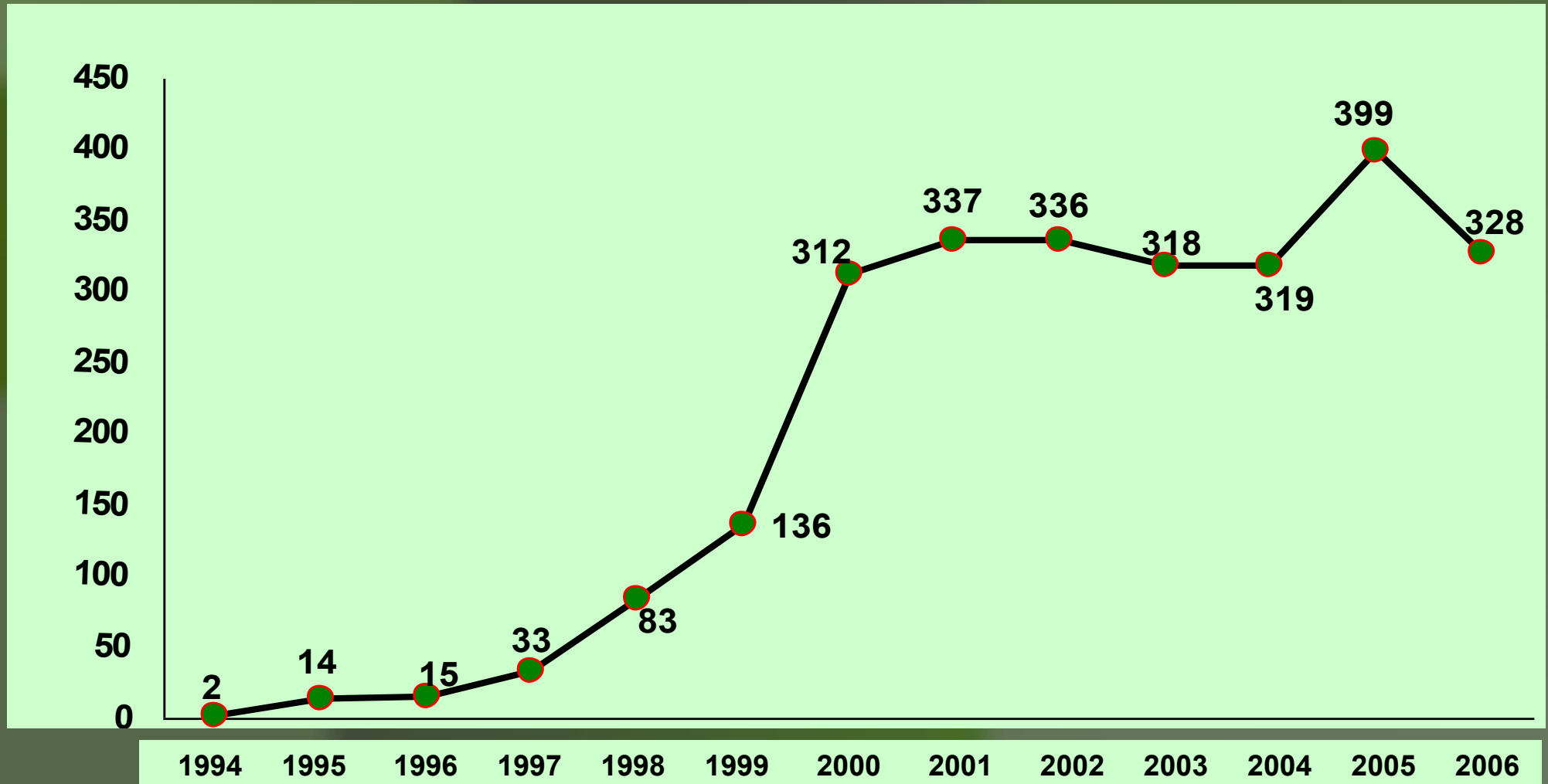
Estimativas de casos de TB no país



Fonte: Fiuza de Melo et al. J Pneumol 1993;93 (números corrigidos)

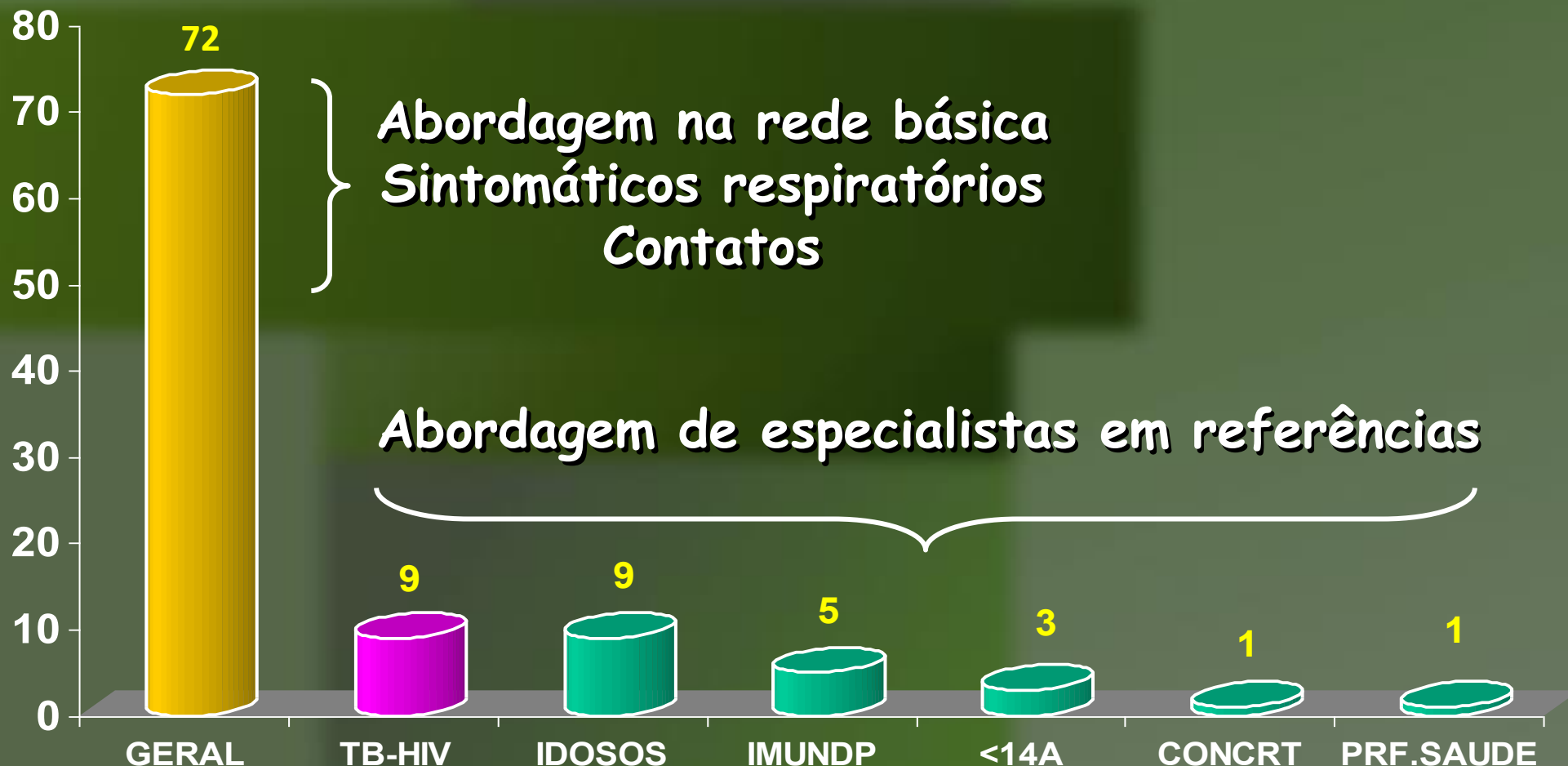
Casos novos de XMDR - Brasil (1994-2006)

N= 2632



Fonte: Sistema TBMR (CRPHF/SVS/MS e Projeto MSH)

Estimativas para os casos de Tb no país (apenas para estimular discussão)v



Instituto Clemente Ferreira - SP



Desde 24 de abril,
o mais novo
Departamento da
CCD - SESAúde/SP

“Uma casa que trata o tuberculoso e a tuberculose...”

fernandofiuza@terra.com.br