

Um seguro
conhecimento do
tratamento da tuberculose

*Bases
Micobacte-
riológicas*

*Bases
Farmaco-
lógicas*

*Testes
"in vitro"
"in vivo"*

*Ensaio
Clínicos
("trials")*

As bases da quimioterapia



SECRETARIA
DA SAÚDE



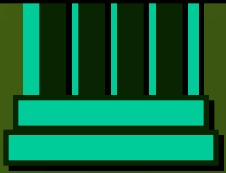
AS BASES E FUNDAMENTOS DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

1ª Parte: As bases micobacteriológicas

Fernando Fiuza de Melo



Bases
Micobacte-
riológicas



Características do bacilo importantes no tratamento:



Aeróbio estrito:

Diferentes populações de acordo com a oferta de O₂



Crescimento lento:

Populações persistentes (crescimento anaeróbio?)



Resistente aos agentes químicos (BAAR):

A droga só atua quando ele se multiplica



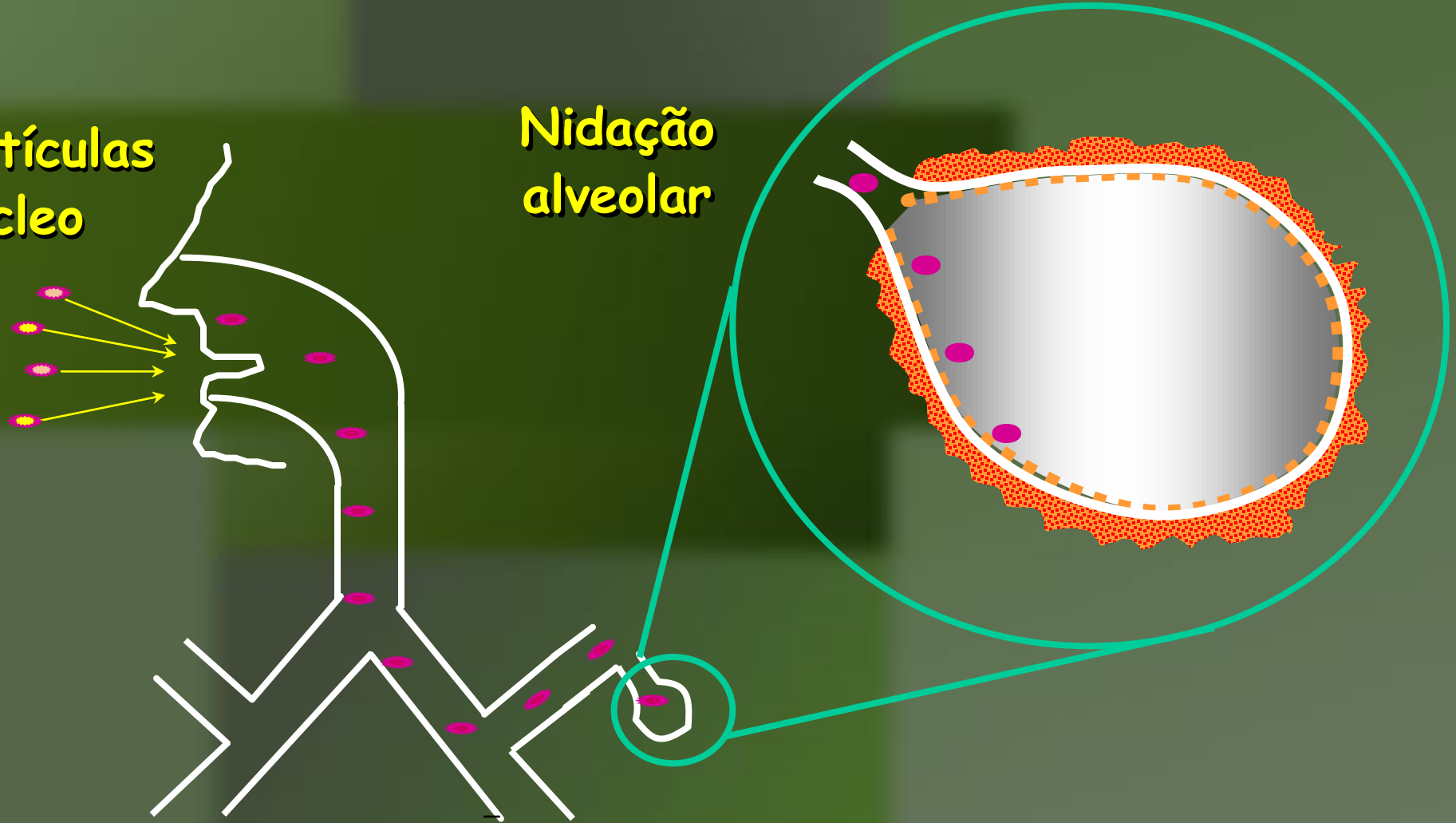
Alta percentagem de mutantes resistentes:

Avaliação do perfil de resistência na comunidade

Implante alveolar de partículas infectantes

Gotículas
núcleo

Nidação
alveolar

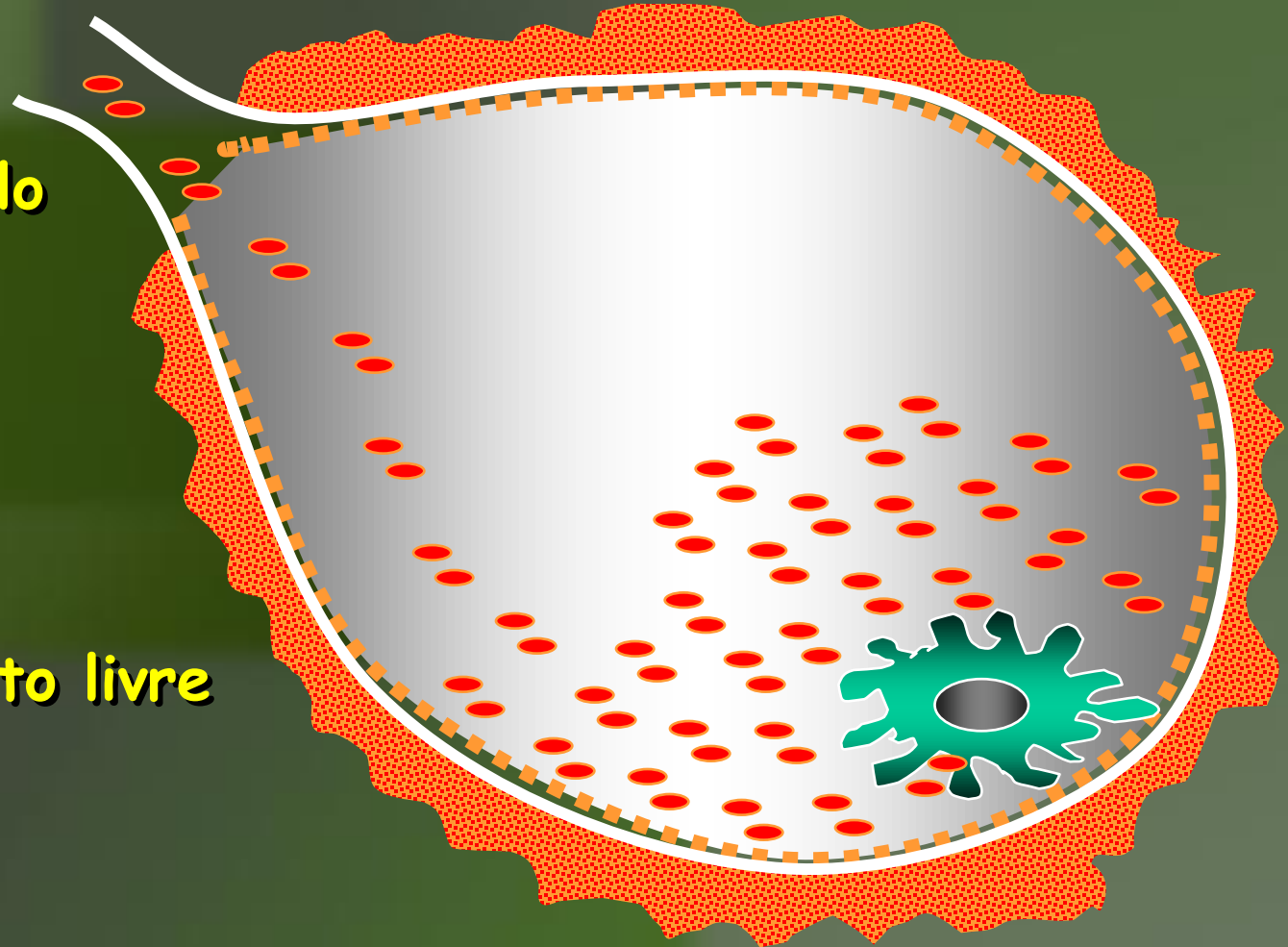


Infecção - uma transmissão bem sucedida

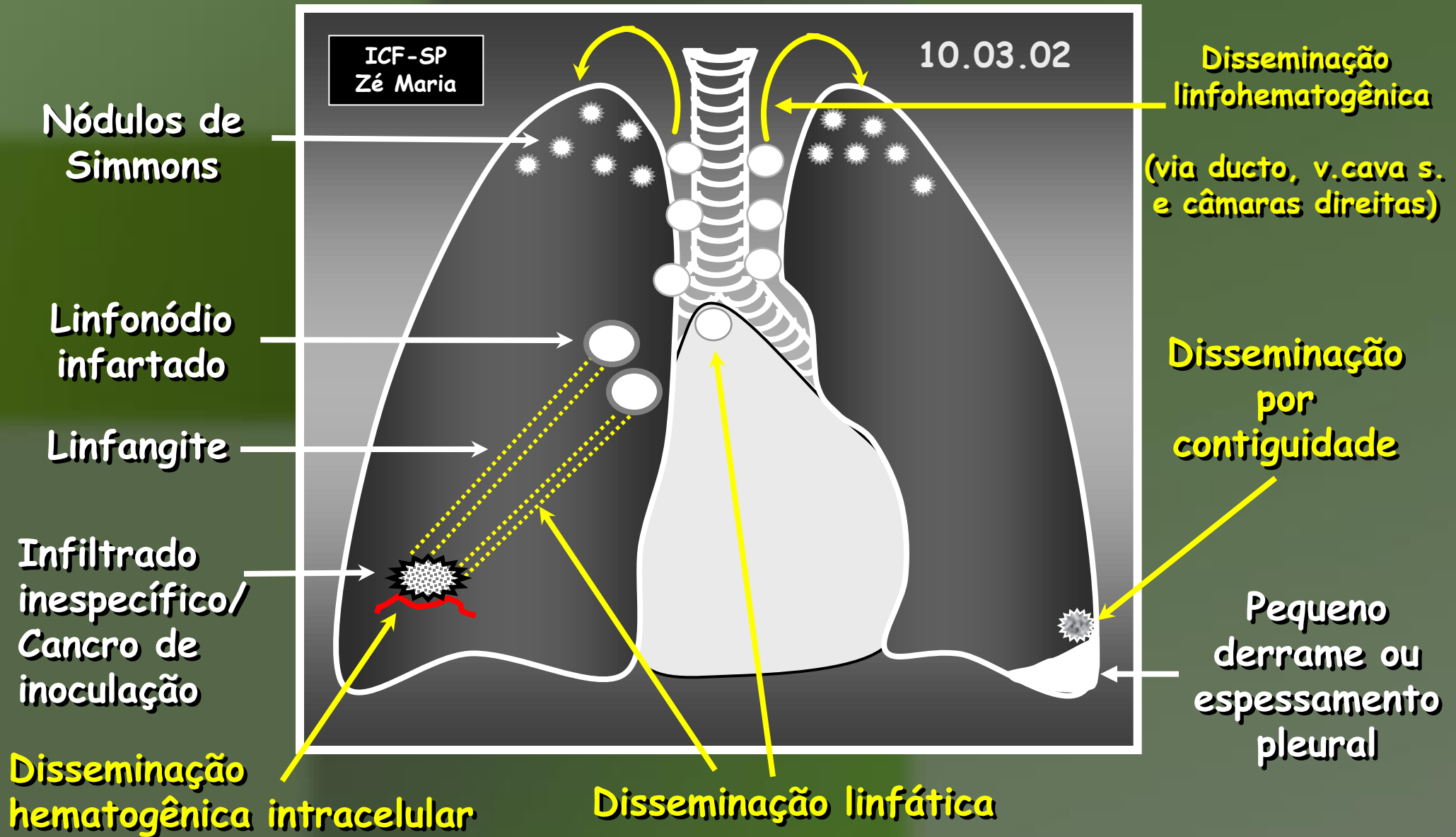
Nidação do bacilo
no alvéolo

Crescimento livre

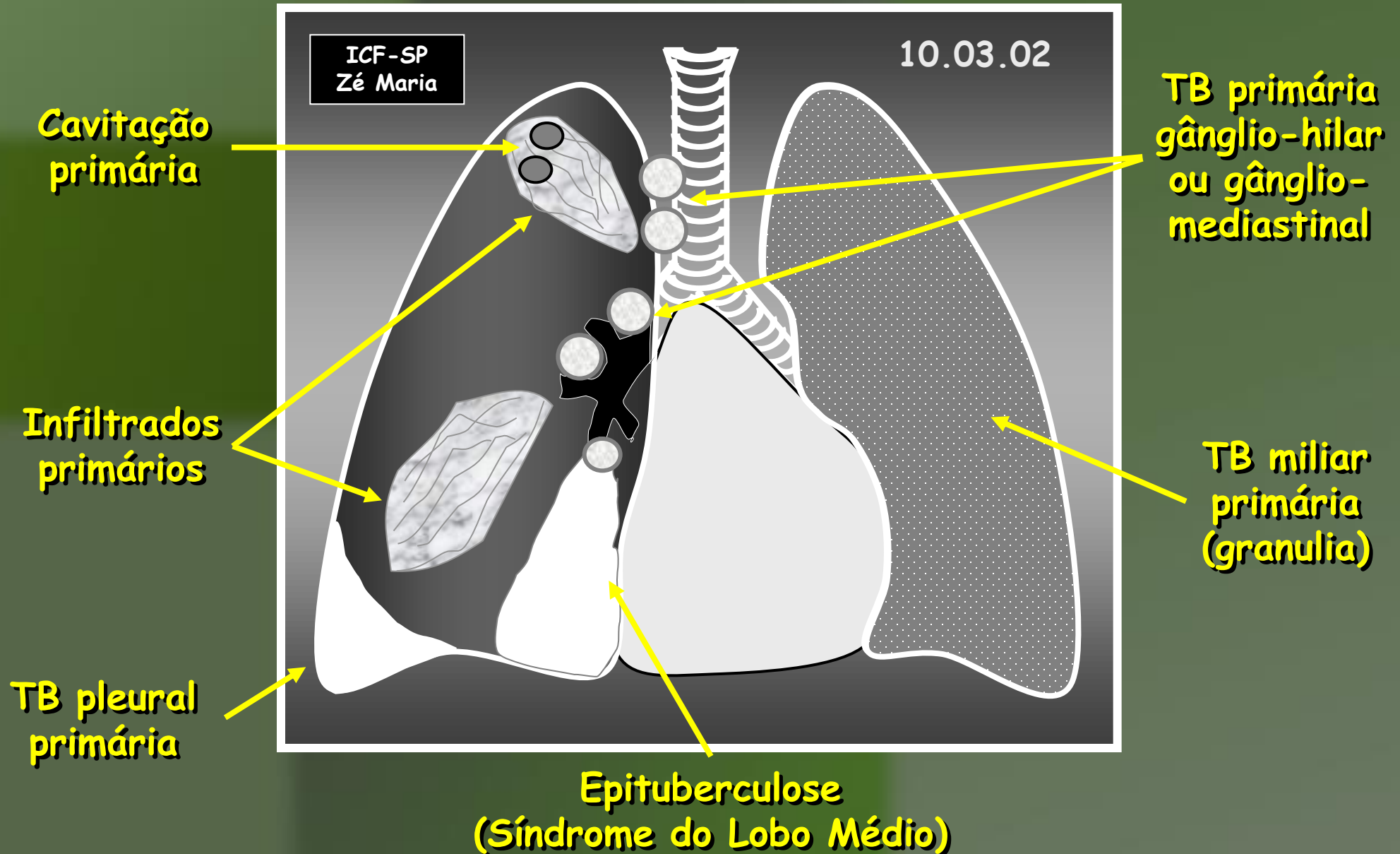
Fagocitose pelo macrófago alveolar



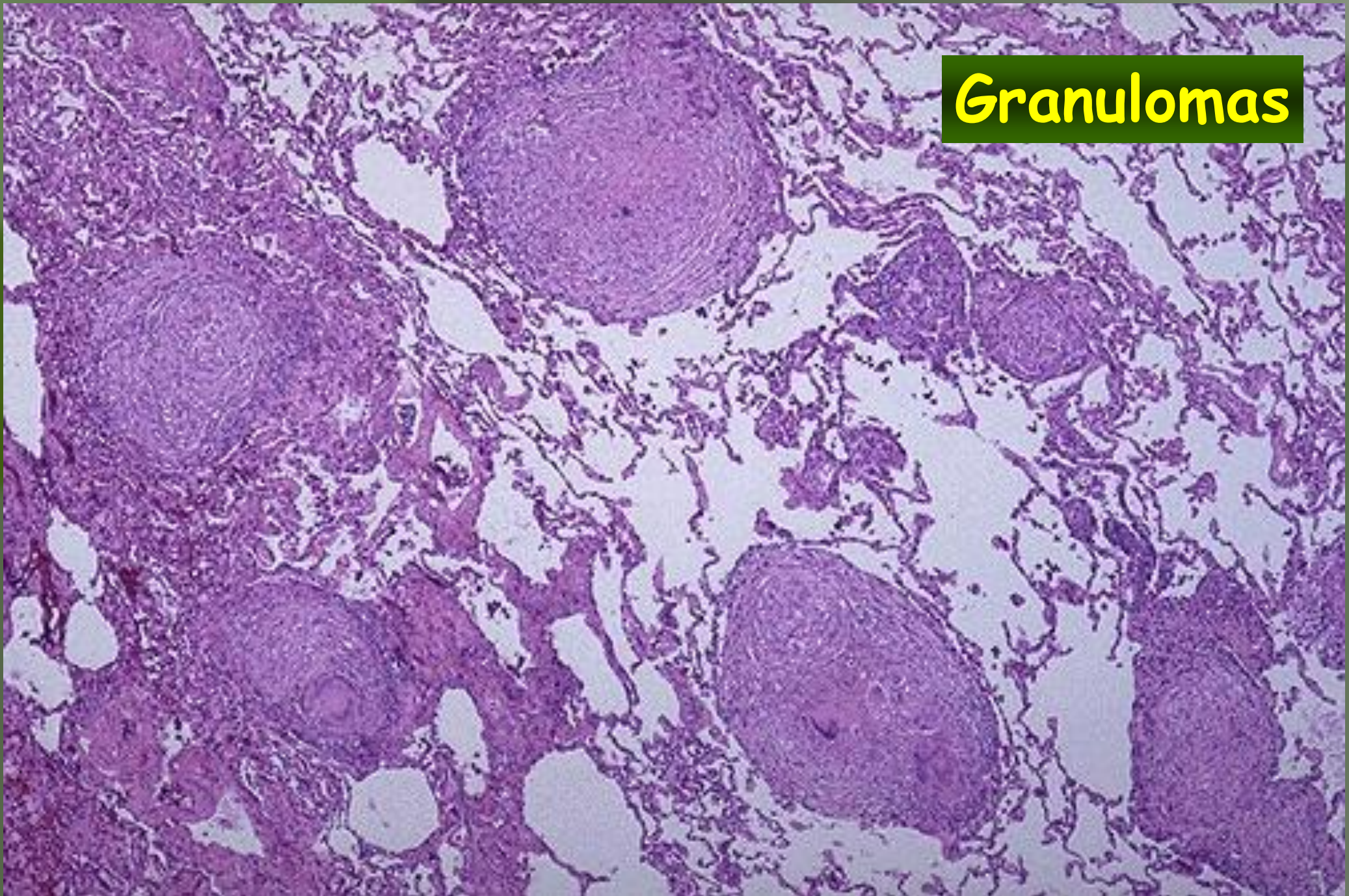
Infecção tuberculosa



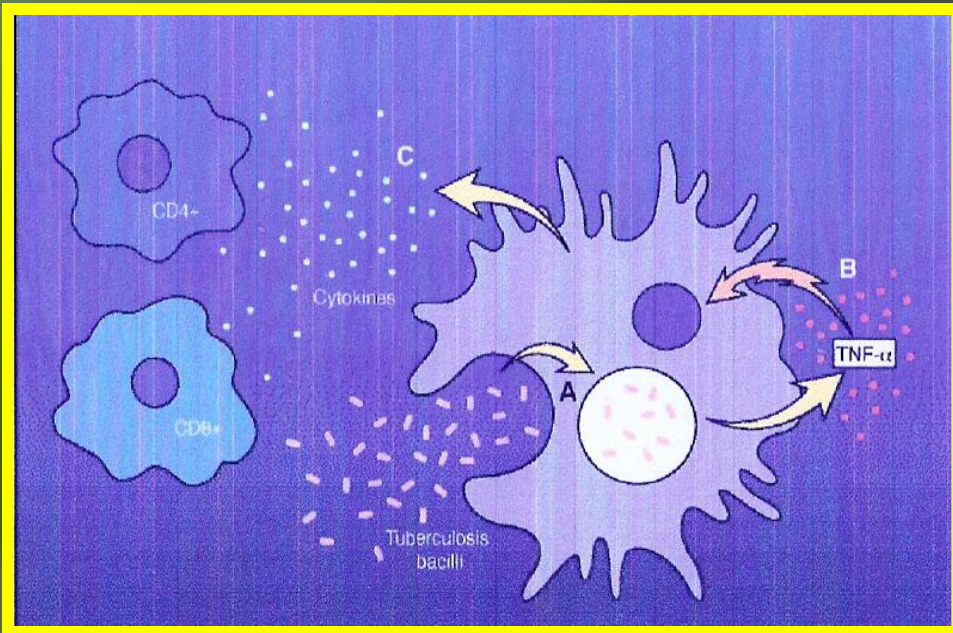
Tuberculose primária



Granulomas

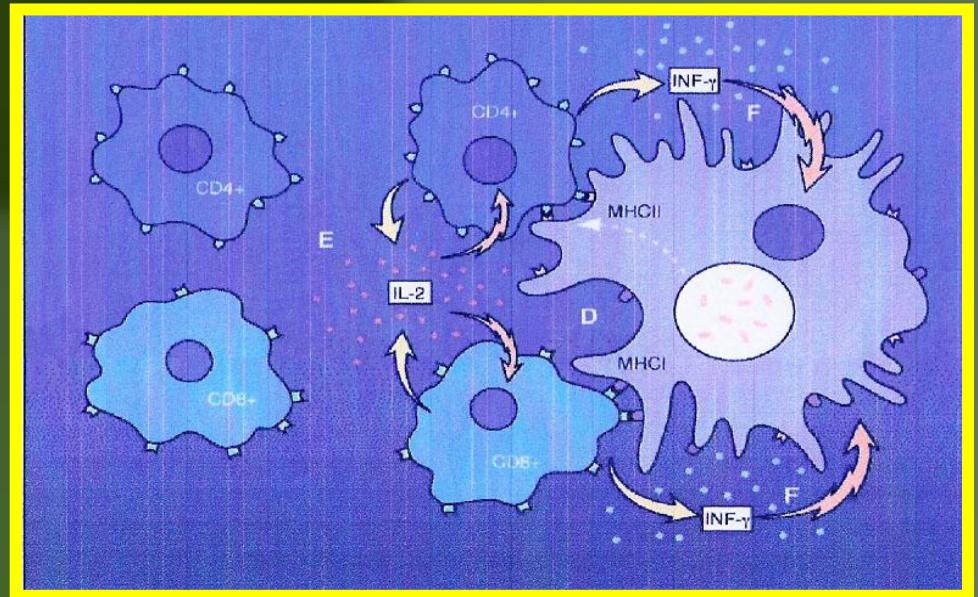


Provável papel do TNF-alfa na imunidade da TB:



Reconhecendo constituintes do Bacilo (MHC1 e MHC2) ativam CD8 e CD4 respectivamente (D) que recrutam novas células e estimulam a produção de grânulos que lisam ou inibem o bacilos (E)

O macrófago fagocita bacilos invasivos (A), libera TNF-α que intensifica a capacidade de fagocitose e lise dos bacilos (B) e outras citocinas que atraem células mediadoras da imunidade (C)

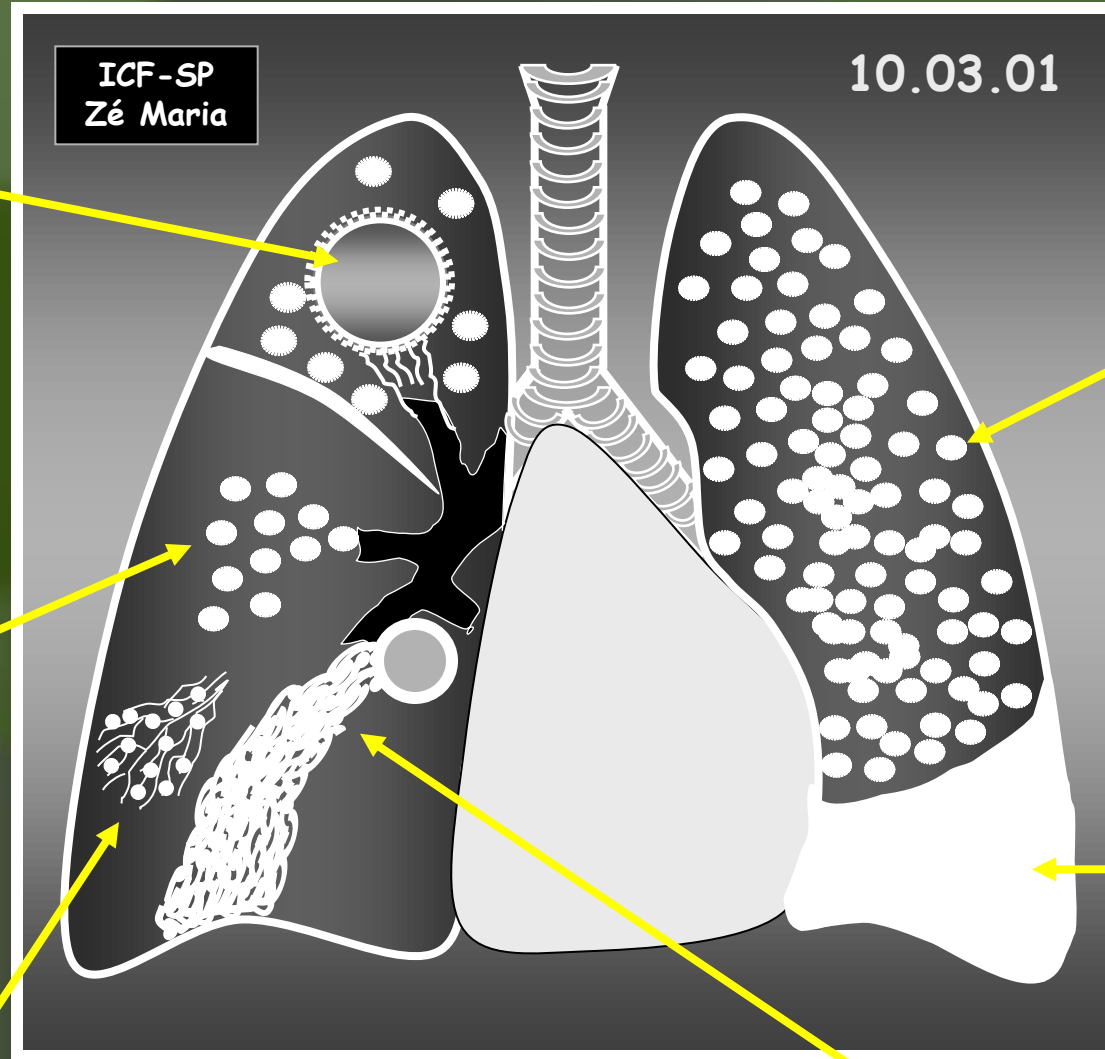


Tuberculose pós-primária

Liquefação
do cáseo e
formação
de cavidade
(disseminação
p/contiguidade,
imagens filhas,
cisurites e
retrações)

Lesões
nodulares
exudativas
(Disseminação
canalicular)

Processos
retículo-
nodulares
(baixa imunidade)

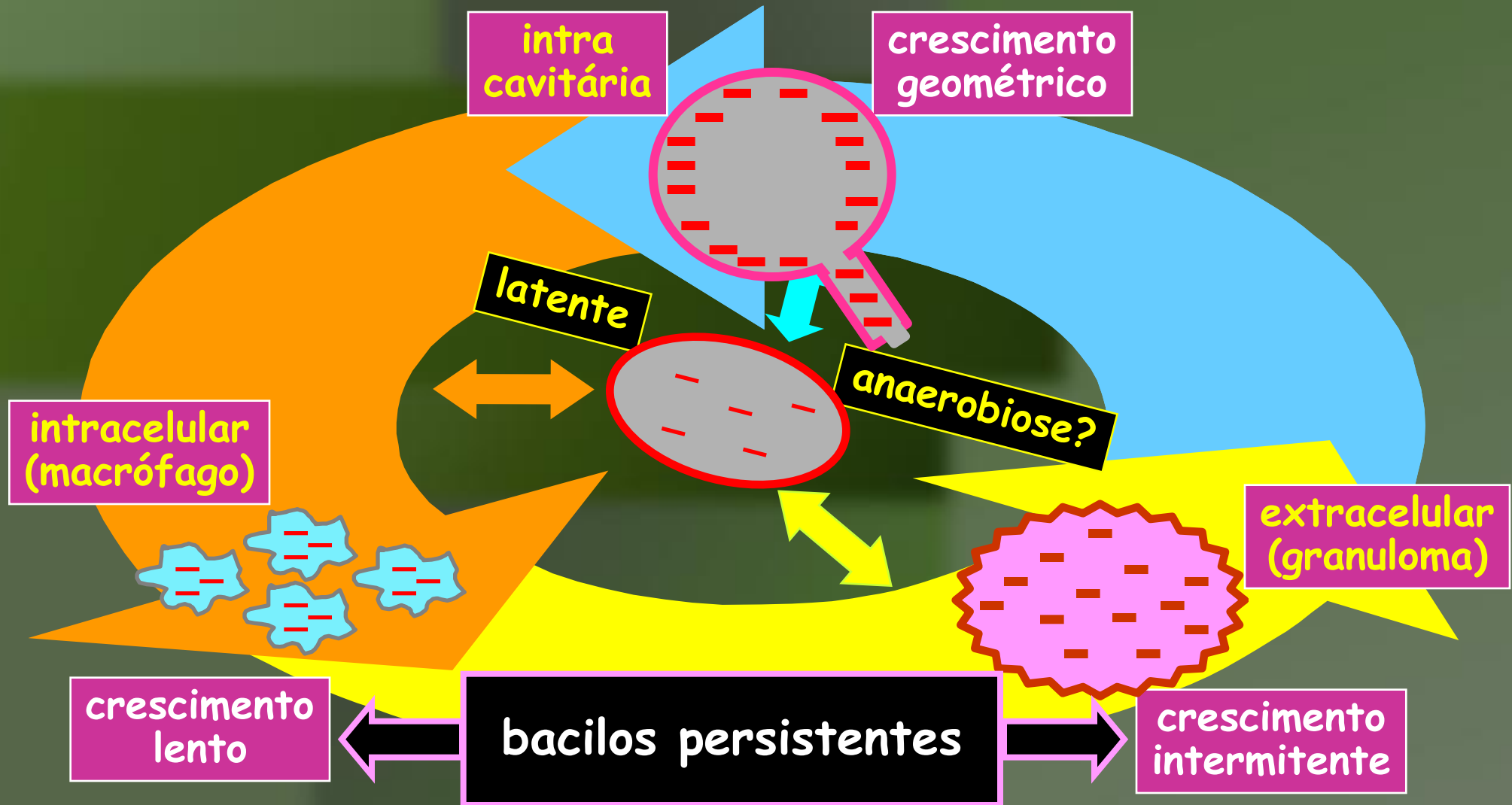


Miliar pós-
primária
(nódulos
grosseiros e
coalescentes)

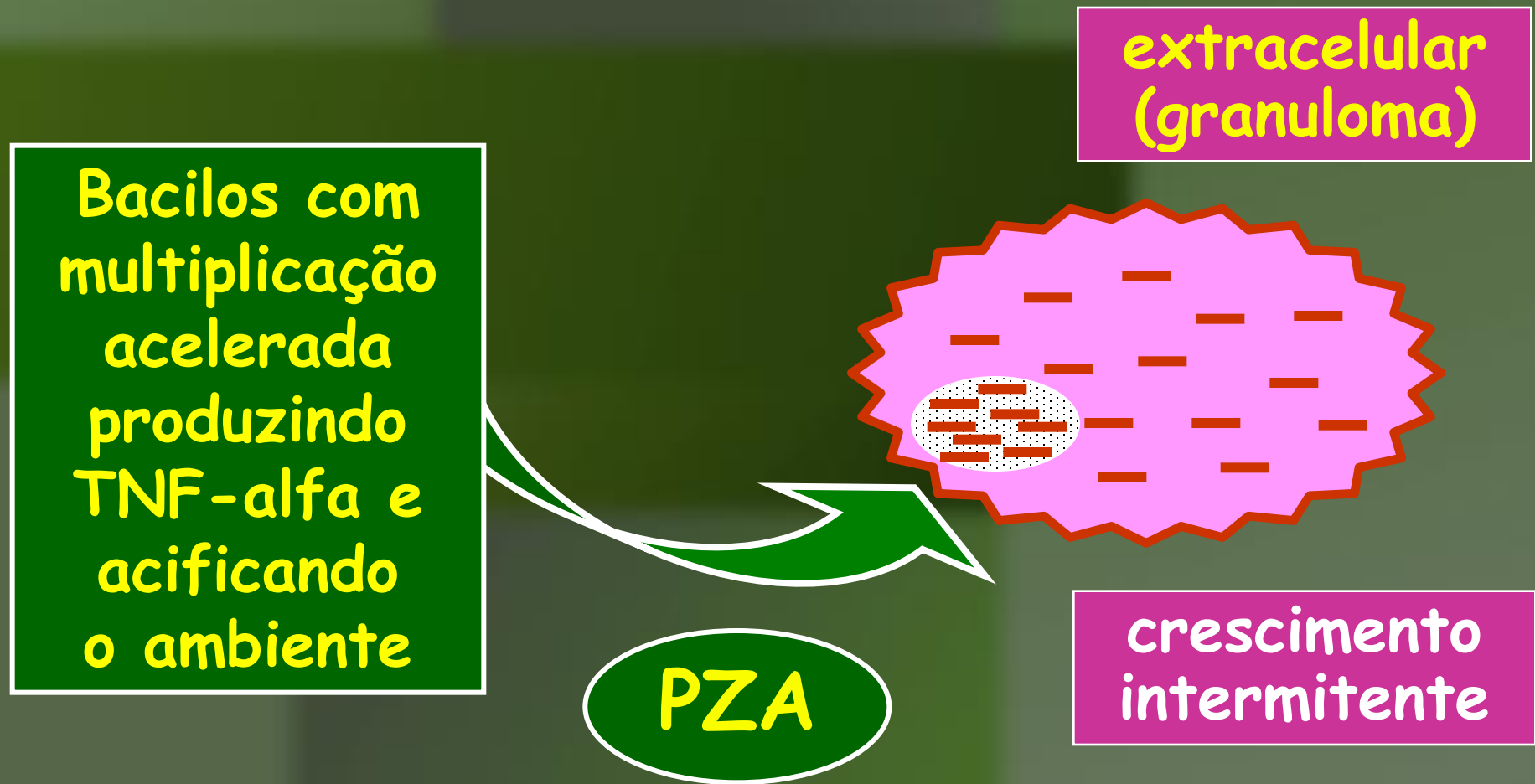
TB pleural
pós-primária
(assoc. à pulm.)

Pneumonia caseosa
(disseminação gânglio-brônquica)

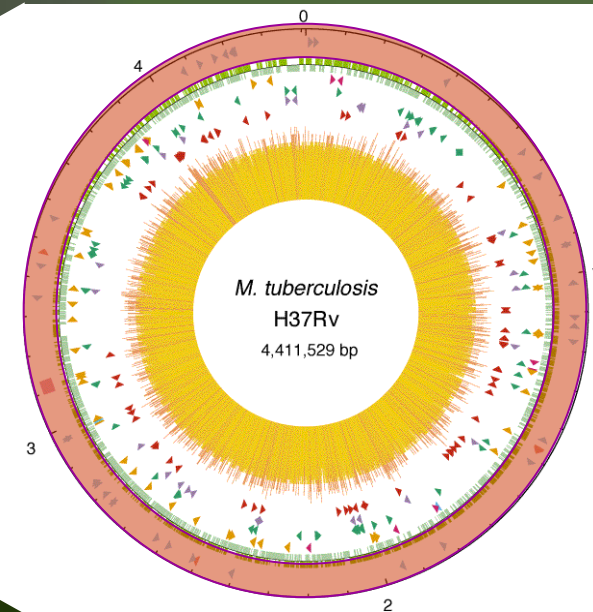
Populações bacilíferas e aerobiose



Processo inflamatório estimulando a acidez



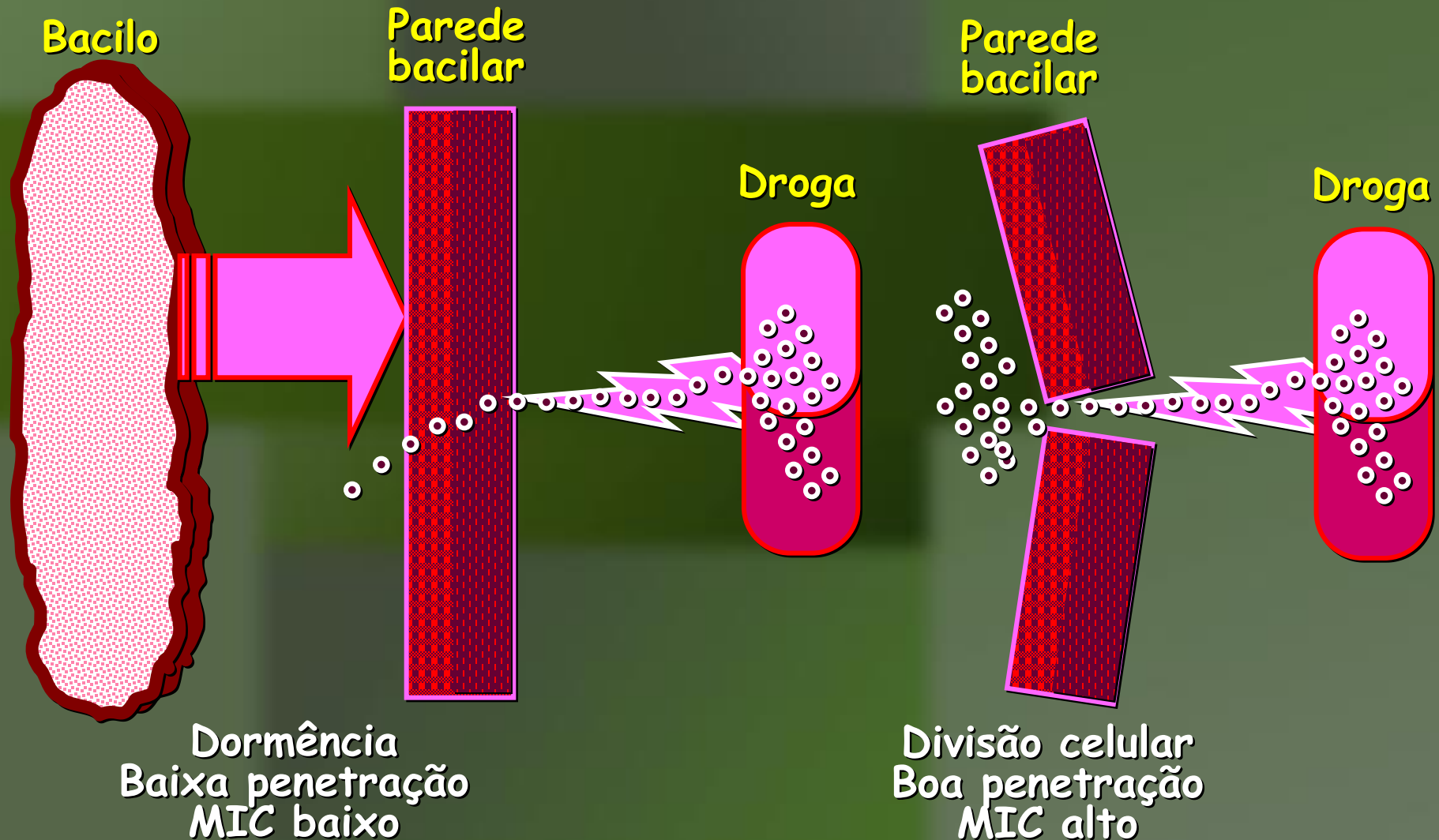
Um bacilo de crescimento lento



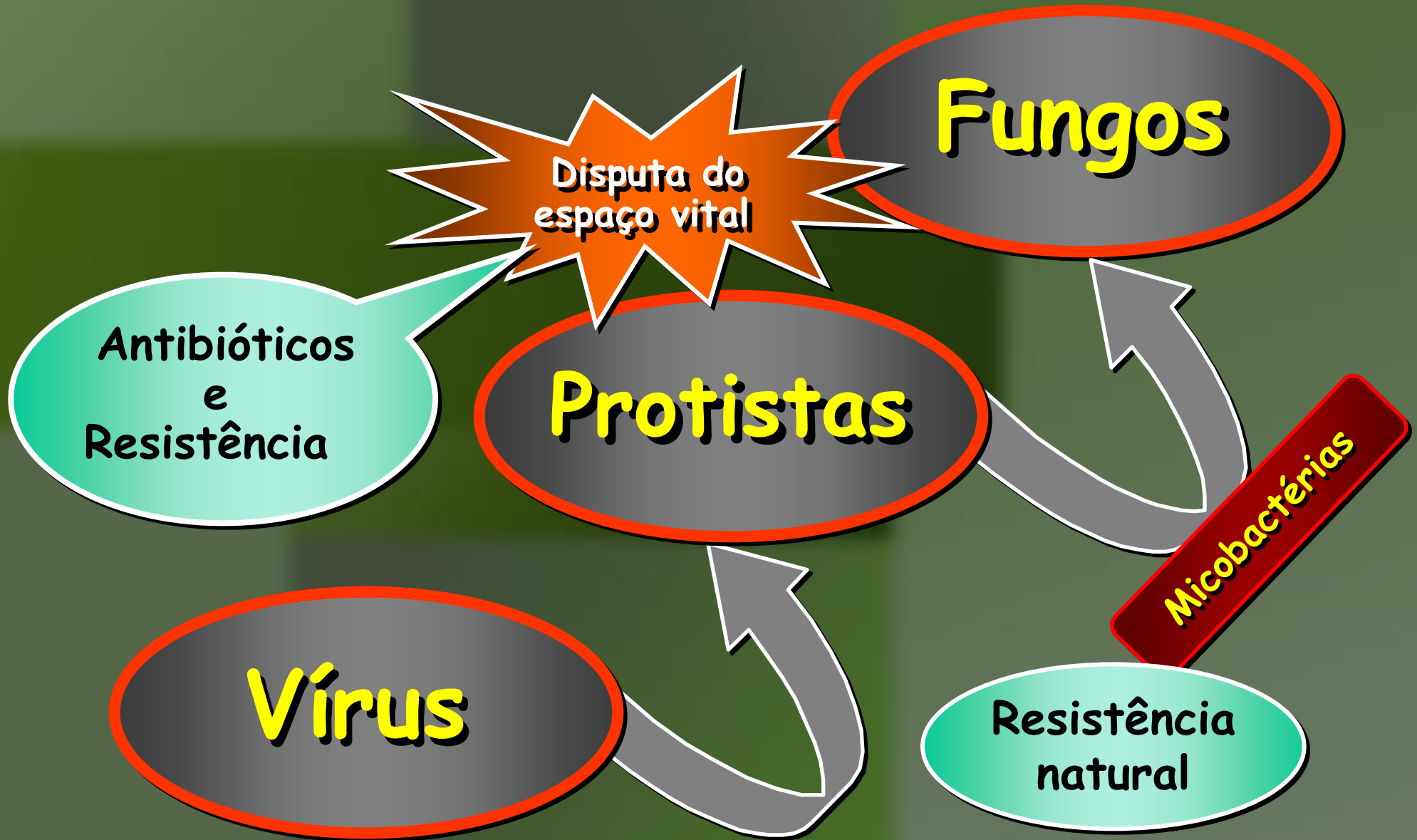
Metabolismo voltado
basicamente para
construção da cápsula

Regime prolongado (mínimo de 6 meses)

Acção das drogas X Membrana bacilar



Origem da resistência das micobactérias



Evitando a resistência micobacteriana

Resistência
primária

Resistência
pós-primária

Resistência
natural

Associação
de drogas

Tratamento
bifásico

Tratamento
prolongado

A resistência natural do *M. tuberculosis*

Felizmente, de 4 mecanismos de resistência às drogas:

mutação,

transformação,

transdução e

conjugação,

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



Resistência natural em cepas selvagens do *M. 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

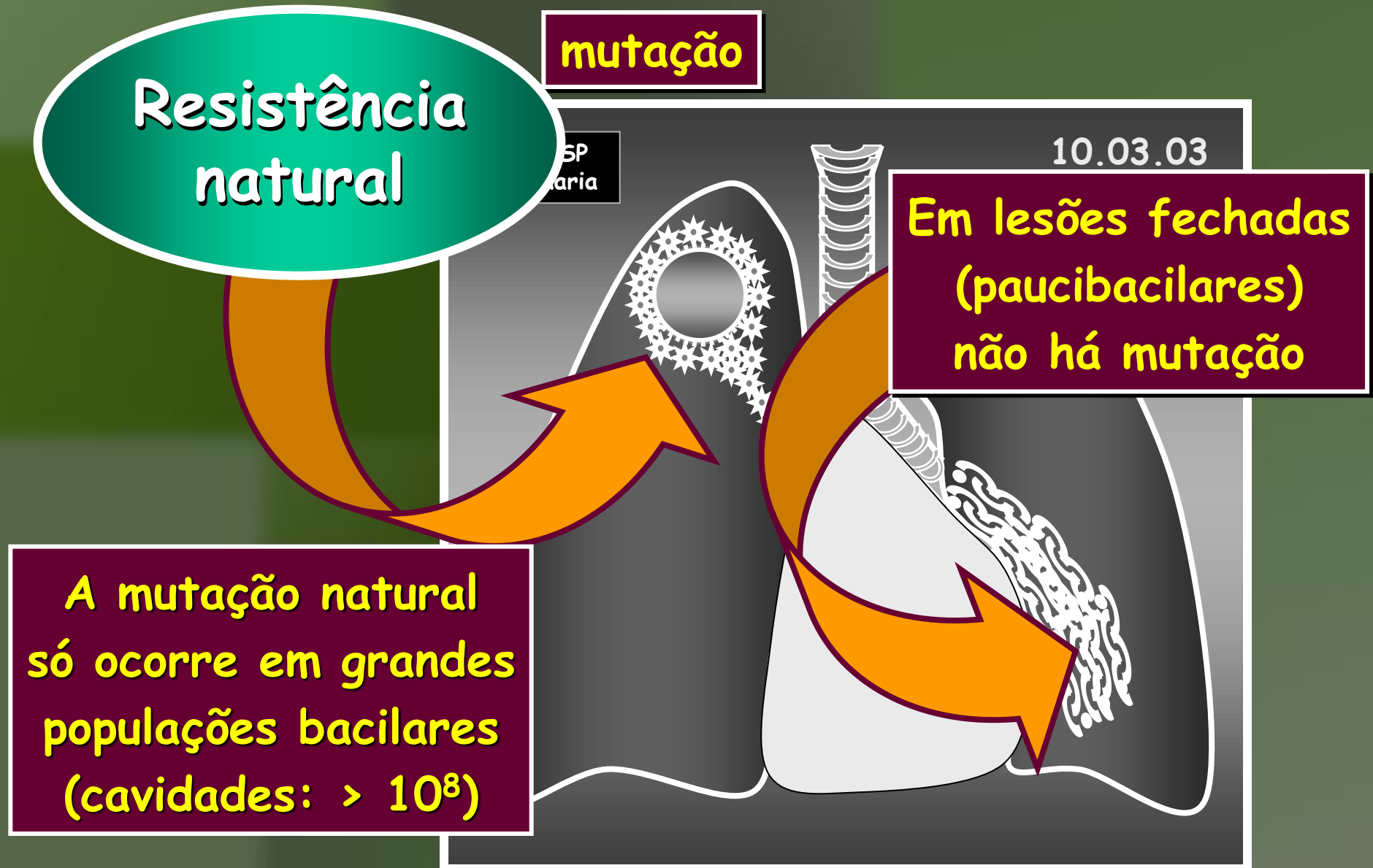
Fonte: Canetti G e cols. Bull WHO, 1969

Característica genéticas da resistência das drogas anti-tuberculosas

Drogas	Genes envolvidos
INH	katG, inhA, oxiR-ahpC
RMP	rpoB
PZA	pncA
SM	RPOc, RRS, STRa E s12
EMB	embCAB (B + import.)
ETH	? (inhA?)
FLUOROQ	girA (90%), gyrB

Fontes: Natal S, UERJ, 2000; Cardoso RF, USP, 2002; Barco P, USP, 2003

Onde acontece a resistência natural?



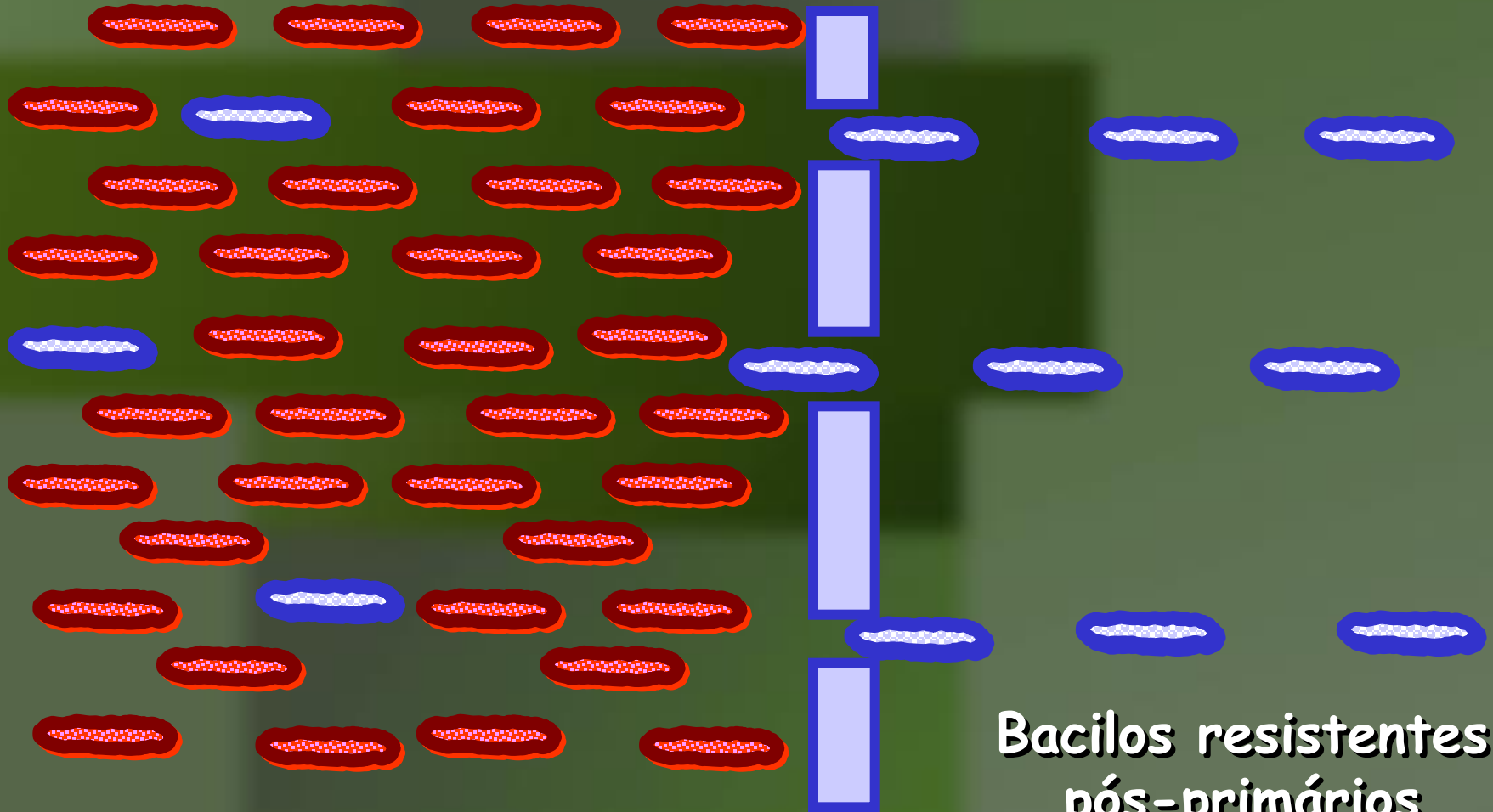
Seleção de mutantes resistentes por drogas



bacilo sensível



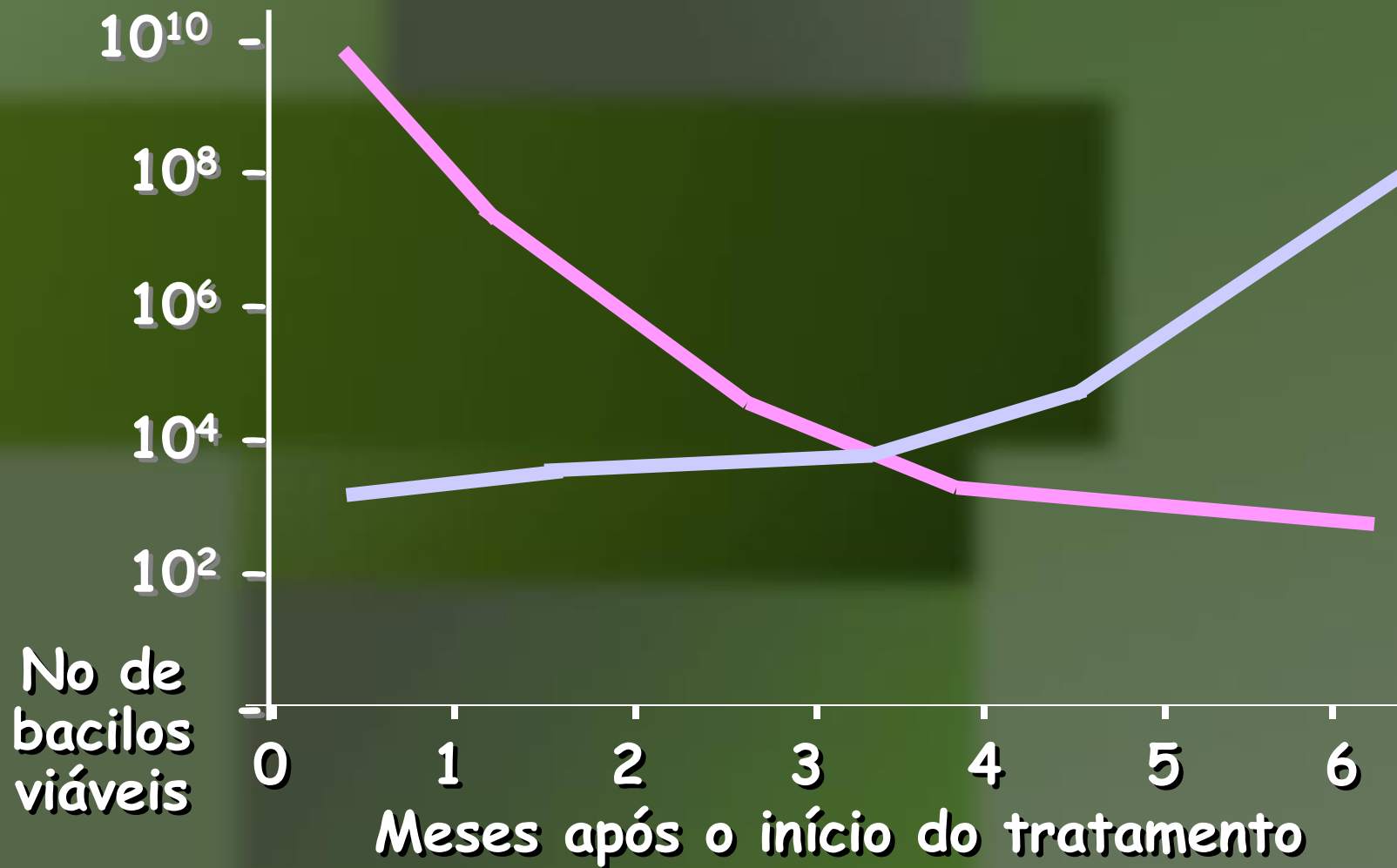
bacilo resistente natural



Droga

Bacilos resistentes
pós-primários

A resistência a SM com uso isolado

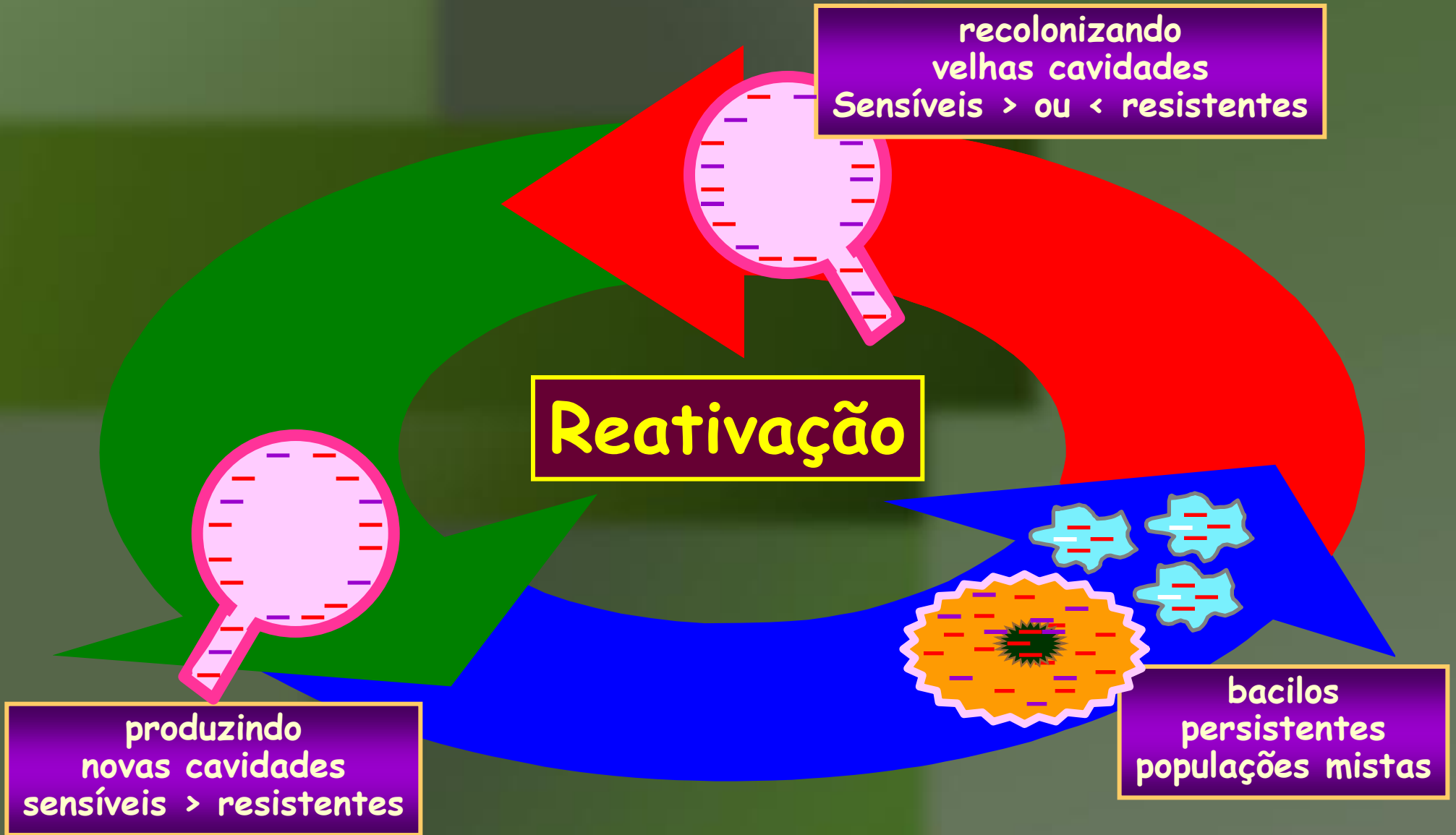


Prof. Hélio Fraga - Tese de Livre Docência, 1949

Populações bacilíferas, ação das drogas e interrupção por abandono

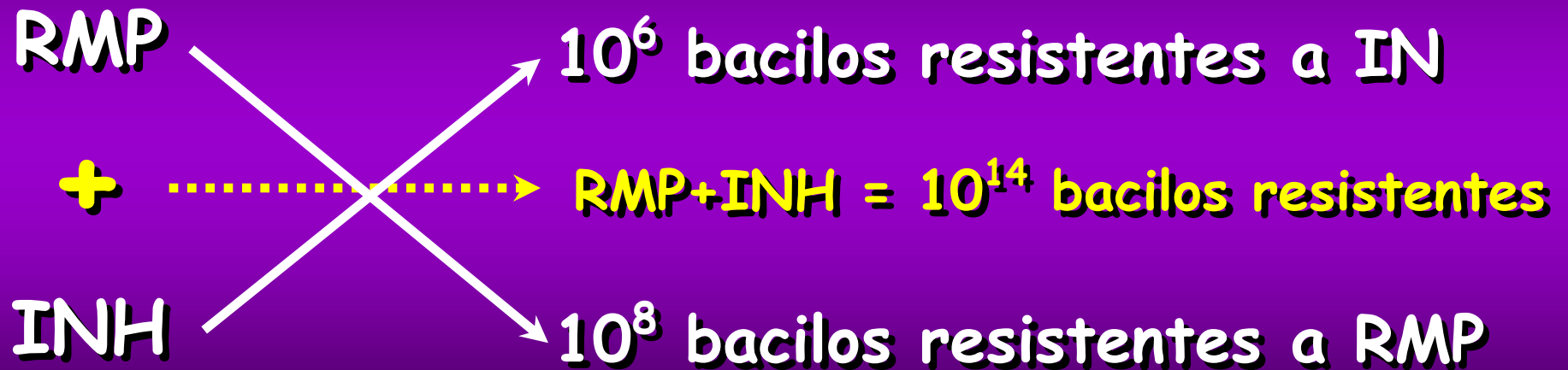


Populações bacilares após o abandono



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

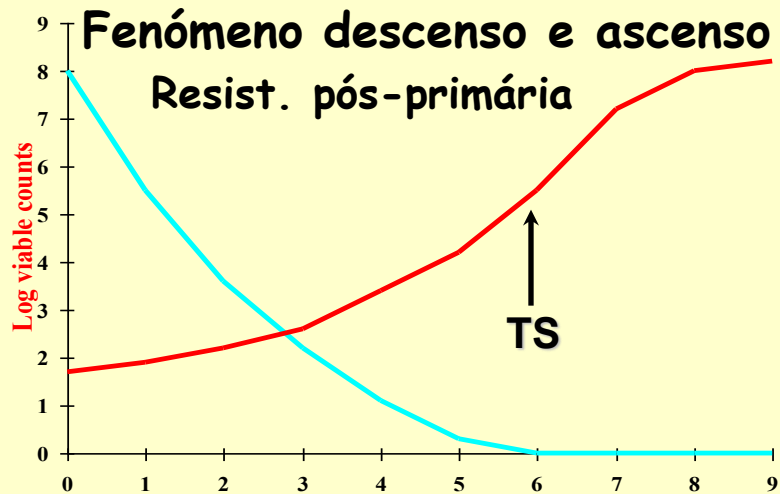
"FOGO CRUZADO"



Fonte: Dalcolmo MP, Tese de Doutorado, 1999.

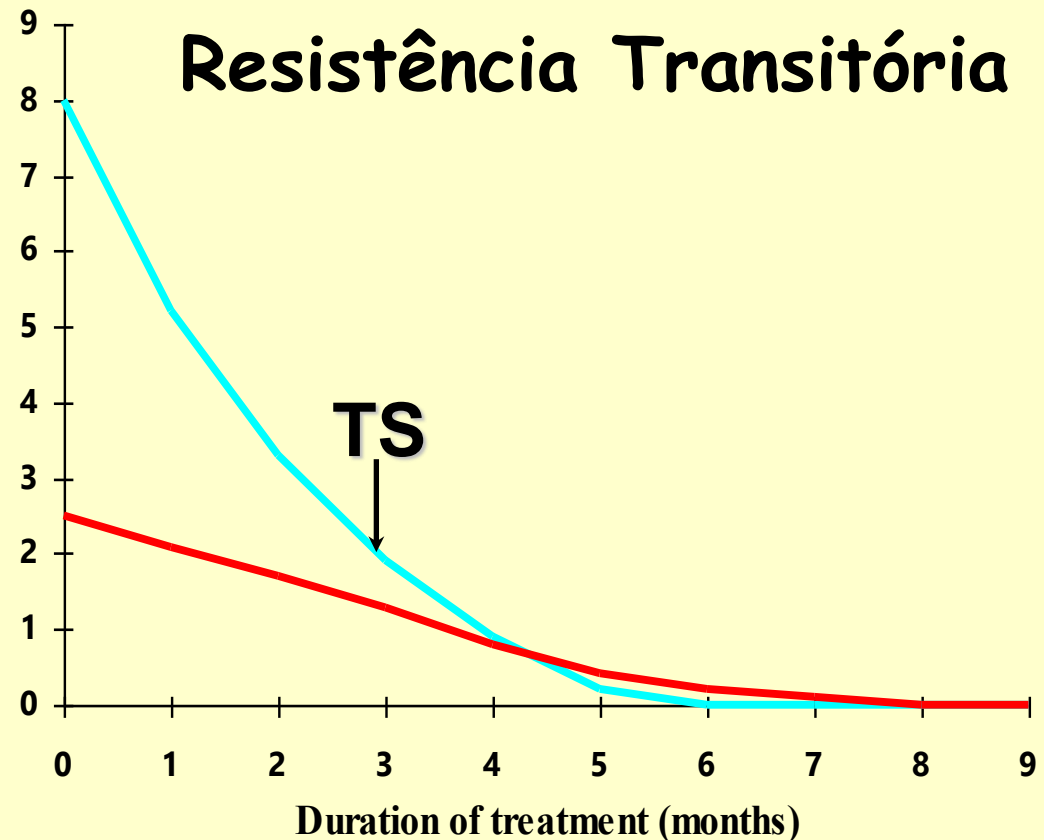
Resistencia transitória em tuberculose

S ou H isolada

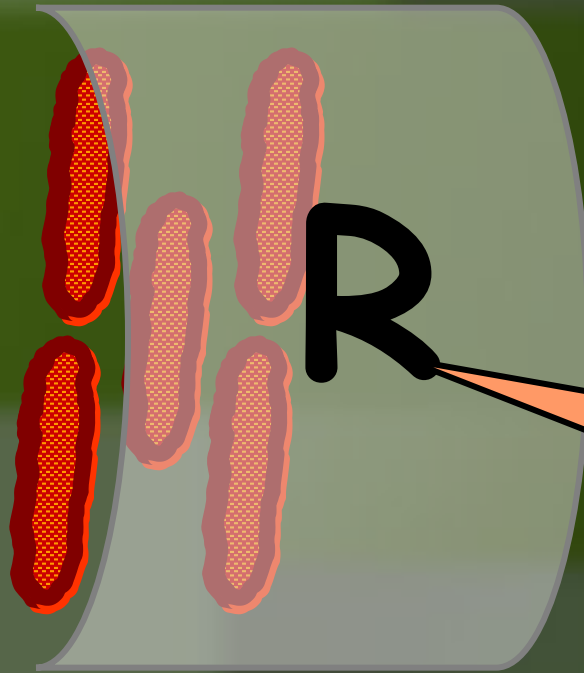


A Resistência Transitória com a RMP em geral não alteram o resultado do tratamento. Só mudar o esquema com piora clínica

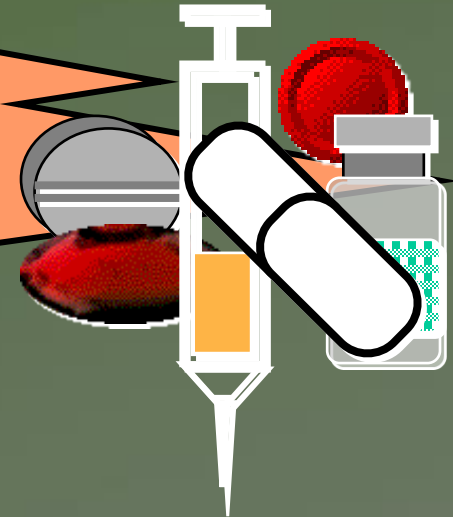
Esquema RHZ



Resistência bacilar provocada pelas drogas



Associações fracas
Abandono/irregularidade
Doses baixas (peso)
(Programa)



Os tipos de resistência do *M. tuberculosis*



Um velho e falido problema no país

XDR-M.tb-BR
"O falido"



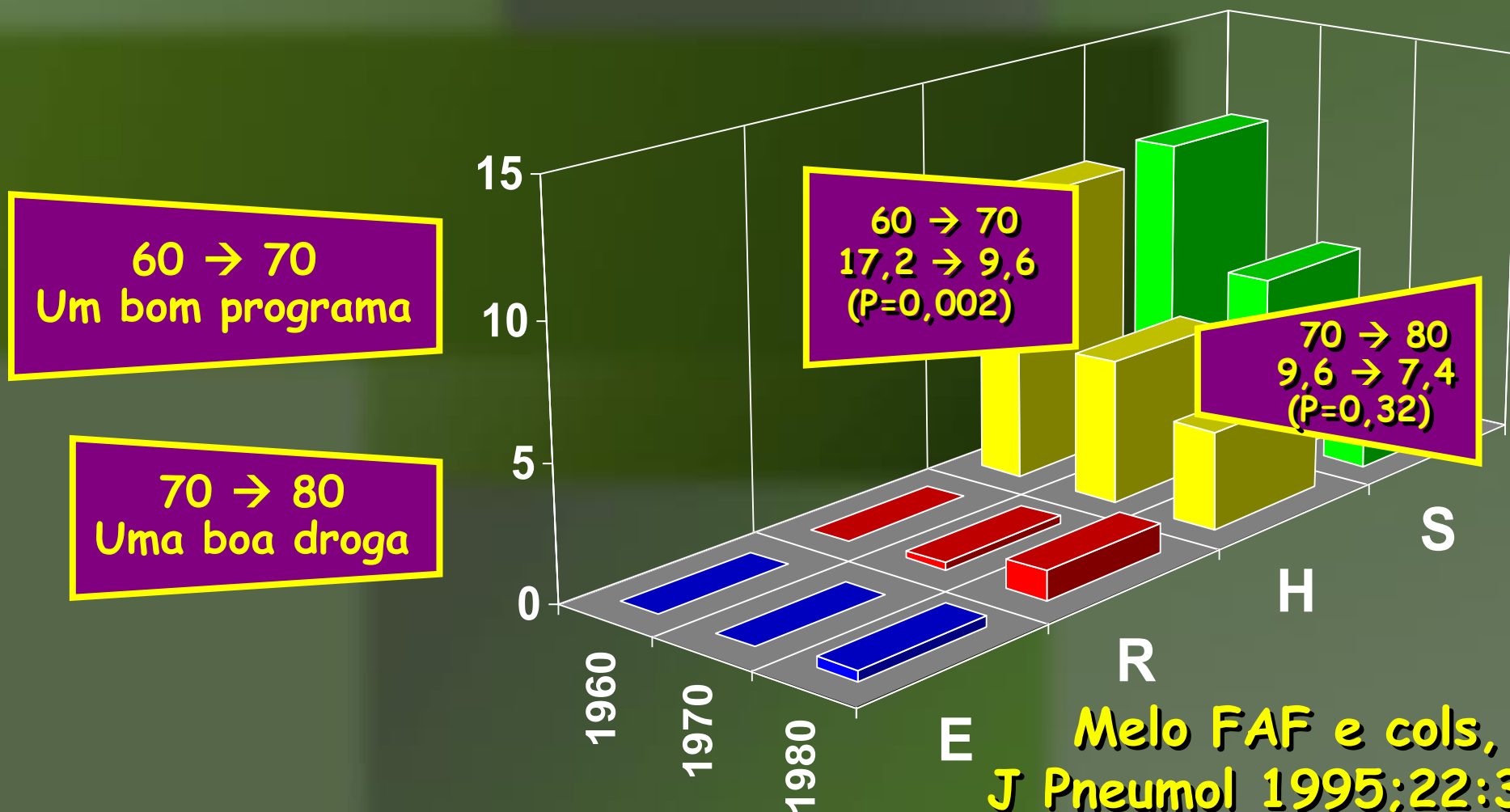
XDR-TB no Brasil é também um velho conhecido:

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

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

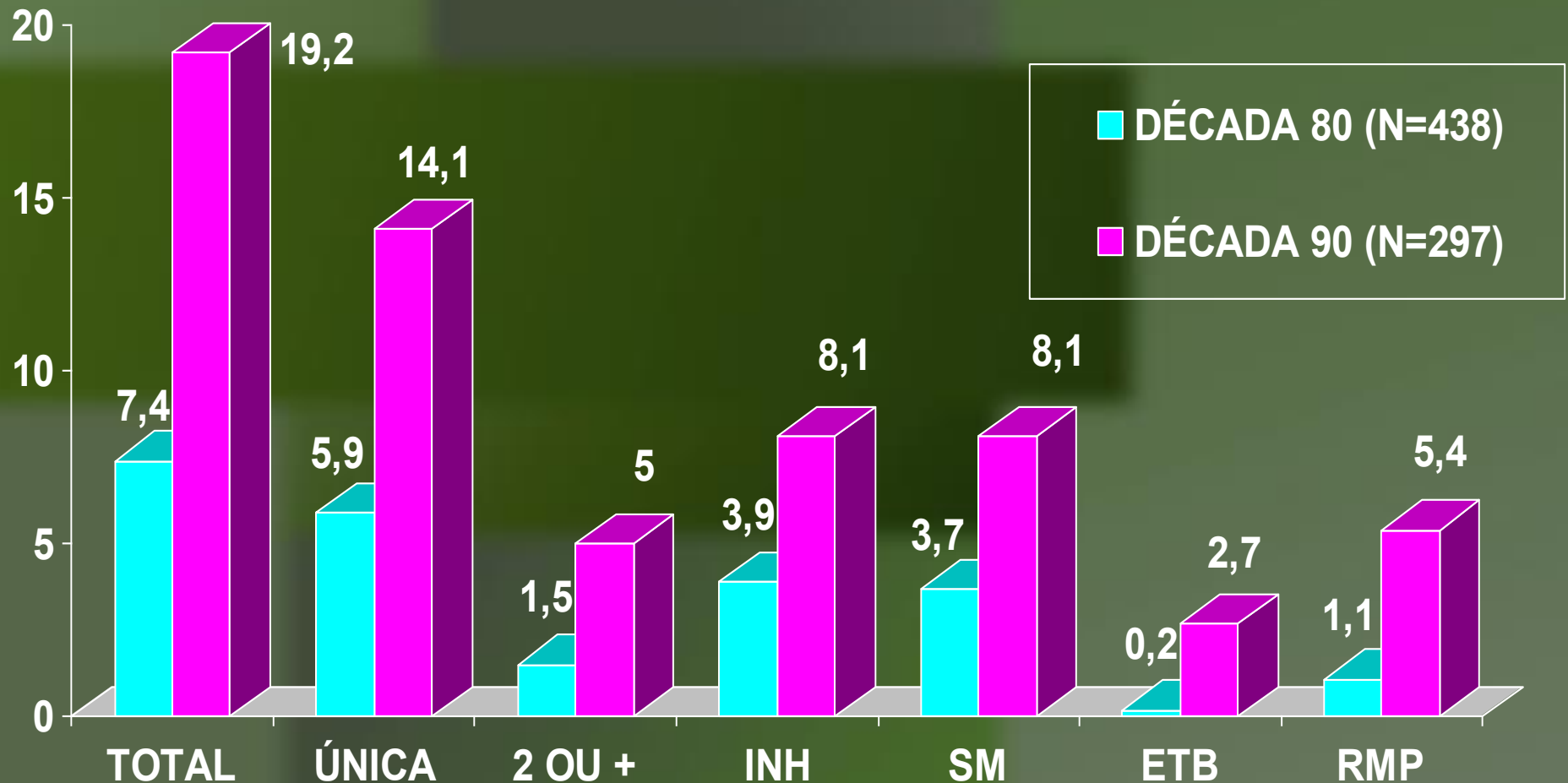
O que fazer com ele?
isolamento?
prisão?
sanatório?

Evolução da resistência primária em três décadas, 1960, 1970 e 1980 - ICF/SP



Taxas de resistência primária do *M. tuberculosis*

Evolução da década de 80 para a de 90 - ICF/SP

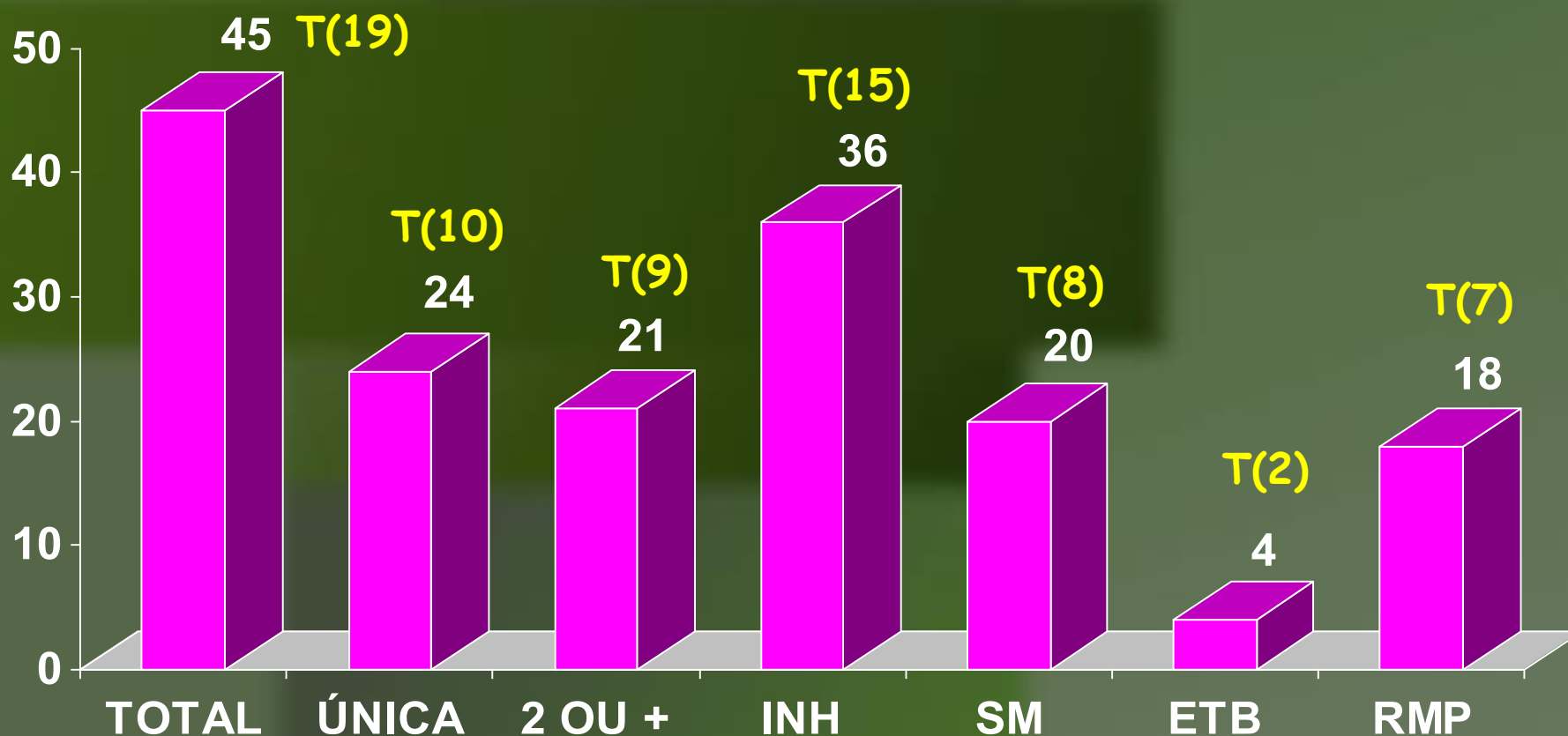


Fonte: Fiuza de Melo e cols. J Pneumol 26 (Spl.3):S130,2000

Taxas de resistência pós-primária do *M. tuberculosis*

Resultados gerais - 1995-96-97 - ICF/SP

213 doentes tratados (total 510 / excluídos 136 MR)



Fonte: Fiuza de Melo e cols. Bol.Pneumol.Sanit.2002, 10:21-26

Outras questões a considerar

- 1 - Mais de 50 anos de INH e 30 de RHZ
Seleção (estoque) de resistentes
a RH
- 2 - Aumento da longevidade
20% mais de > 60 anos
- 3 - Doenças degenerativas com doenças
e terapias imunossupressoras

Centro de Referência e Treinamento - DST/AIDS-SP

Casos de TB+HIV-positivos

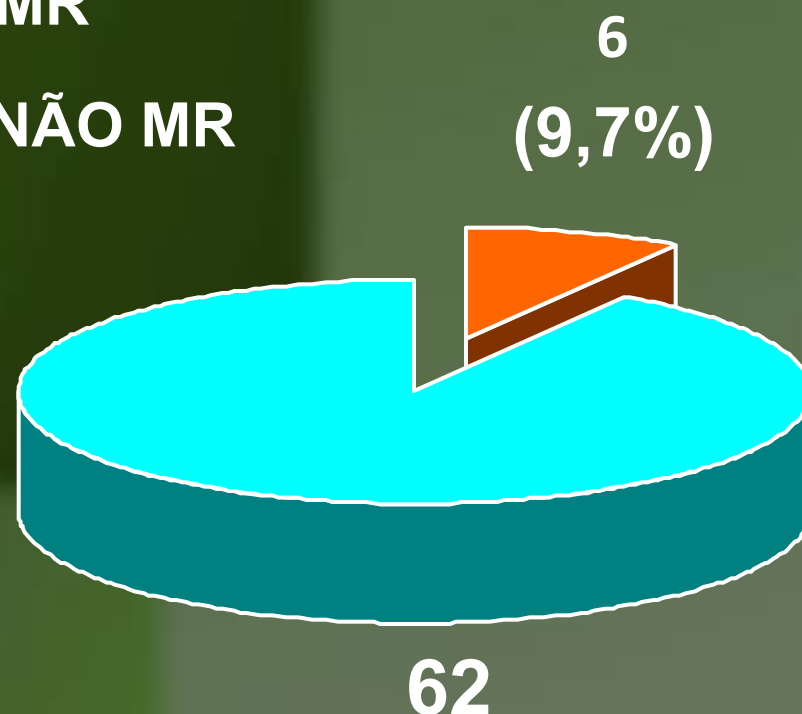
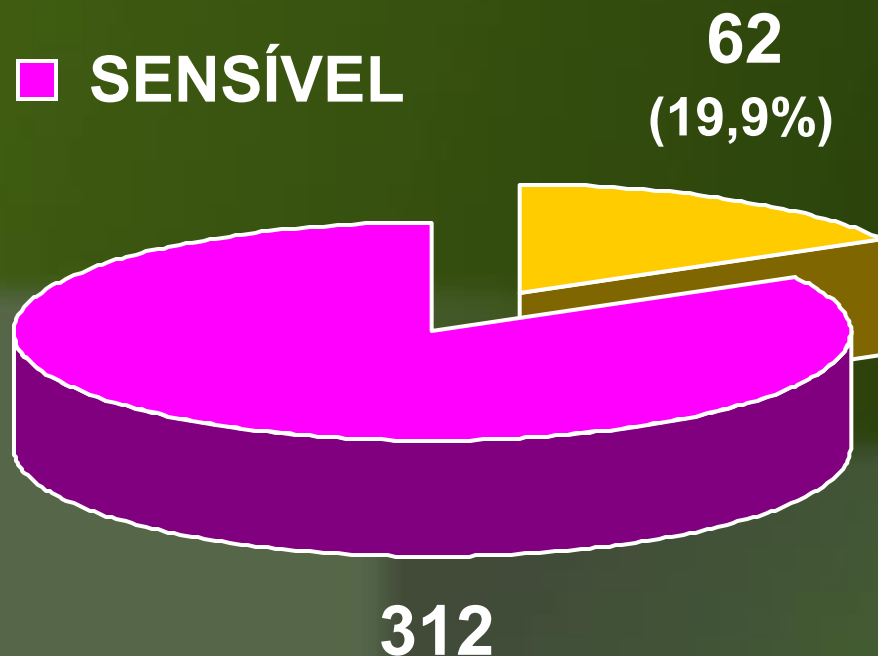
Perfil de sensibilidade em 374 testados

■ RESISTENTE

■ SENSÍVEL

■ MR

■ NÃO MR



Vigilância Epidemiológica CRT-DST/AIDS, 2004-2005

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

Período	Medicamentos			
	(% de resistência primária)			
	H	R	RH	S
1º Inquérito (1995-97)	3,7	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 pós-primária		
	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



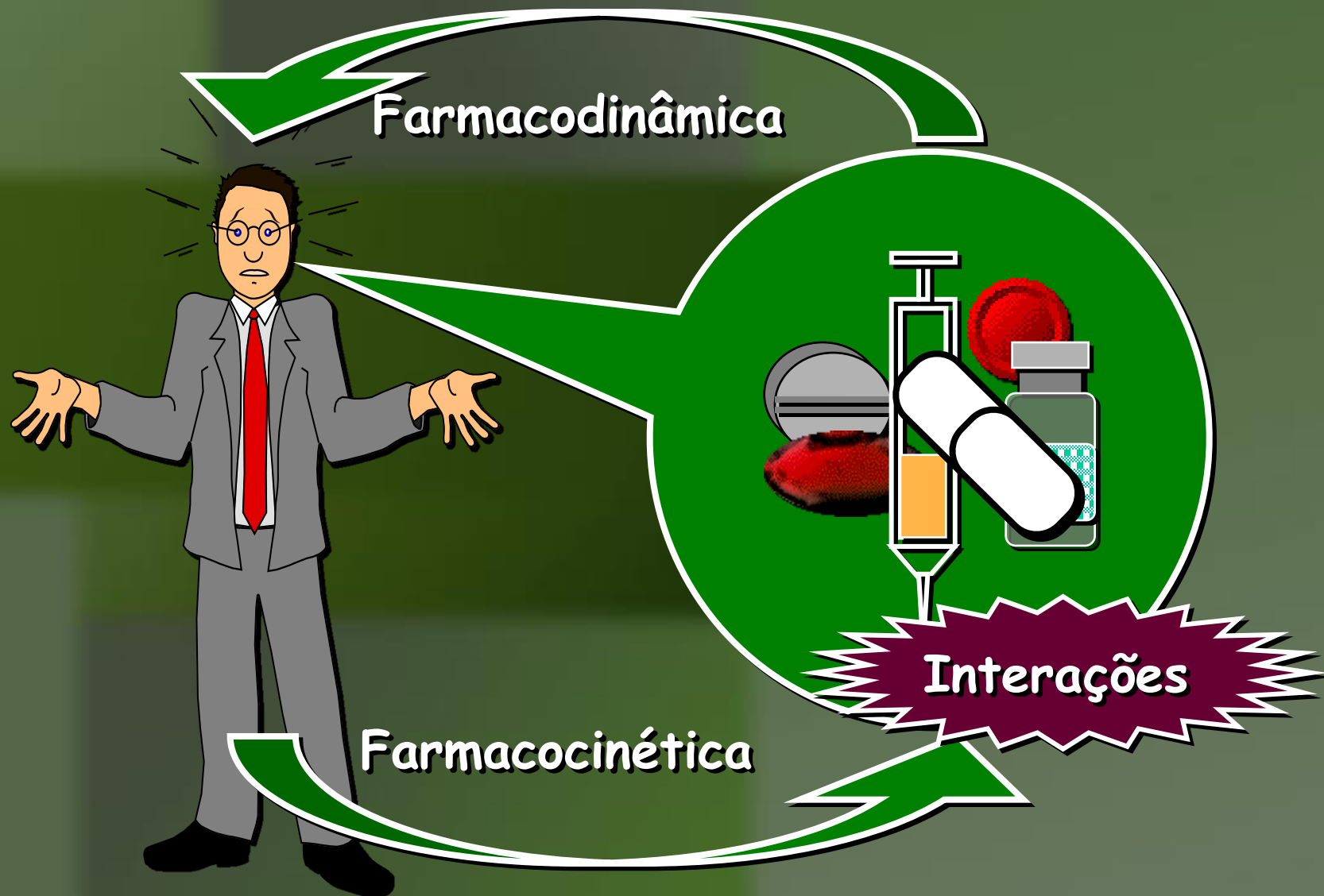
SECRETARIA
DA SAÚDE



AS BASES E FUNDAMENTOS DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

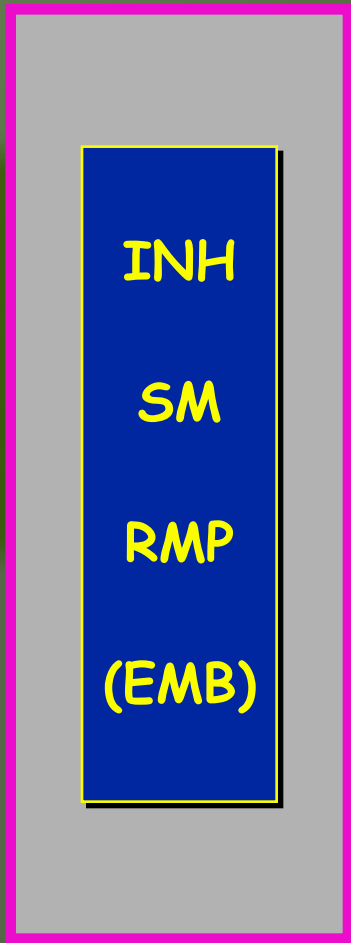
2ª Parte: As bases farmacológicas

Fernando Fiuza de Melo



Populações bacilíferas e atividade das drogas antituberculosas

população
cavitária



crescimento
geométrico

população
intracelular



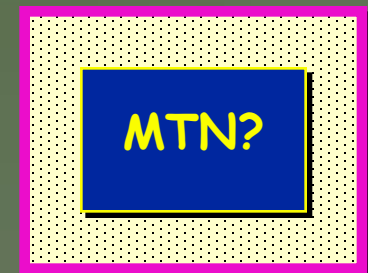
crescimento
lento

população
intracáseo



crescimento
intermitente

população
latente



crescimento
anaeróbico?

Tratamento prolongado e bifásico - RHZ(E)



Objetivo: reduzir a transmissibilidade, a morbidade e a resistência pós-primária pela redução da população bacilífera

Objetivo: eliminar os bacilos persistentes proporcionando uma cura efetiva e duradoura da doença.



Farmacodinâmica das drogas antituberculosas

Agem por dois mecanismos básicos:

Interferência no sistema enzimático

INH - EMB - PZA - ETH - TSCZ - PAS

Bloqueio da síntese protéica

RMP - SM - FQNL - CLOFA - METRO(?)

Penetração através da cápsula X divisão celular / Sítio de ação

Bactericidas

RMP - INH - PZA - S

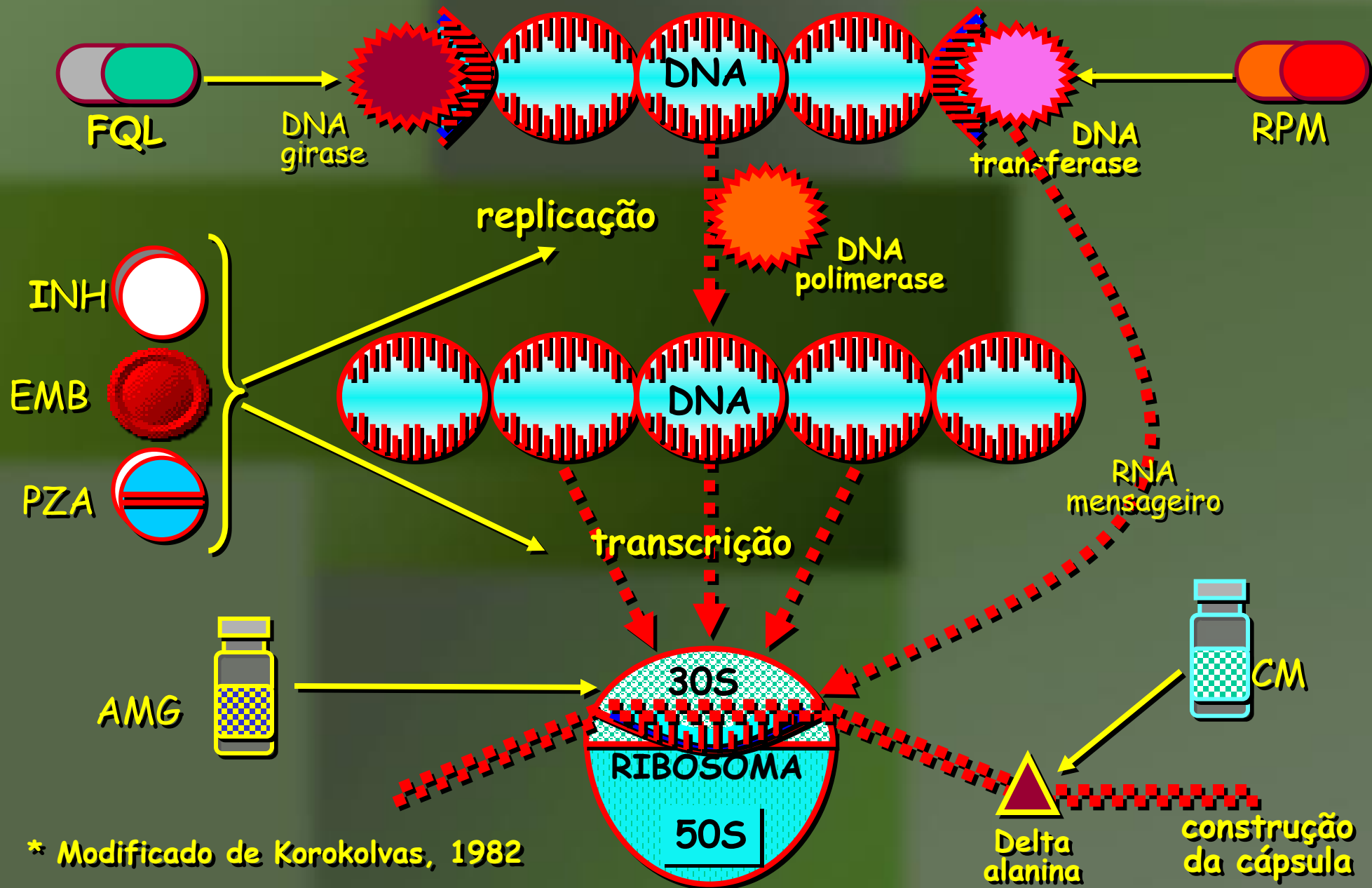
Bacteriostáticas

EMB - PAS - TSCZ

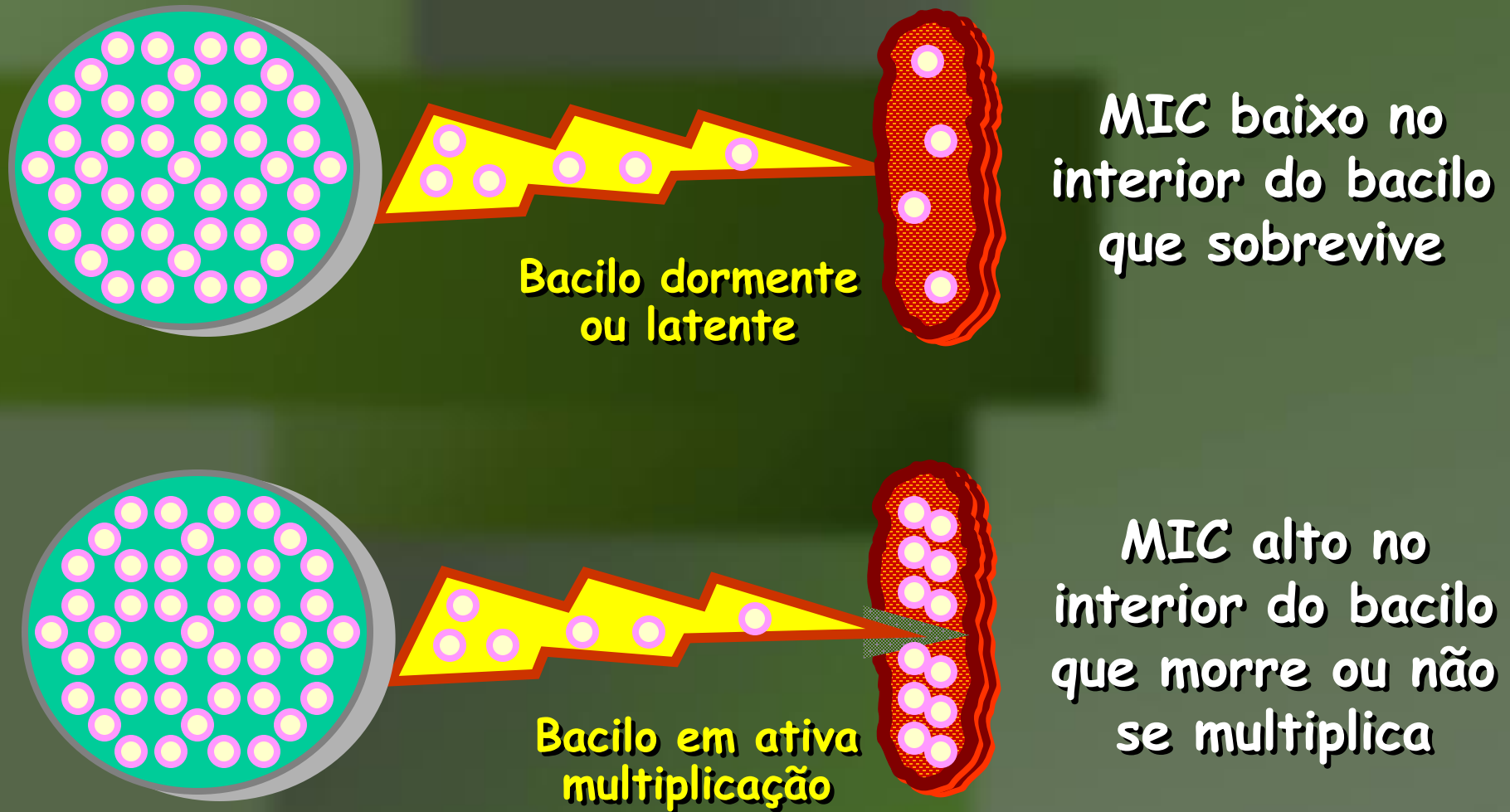
Esterilizantes

RMP - PZA - FQNL

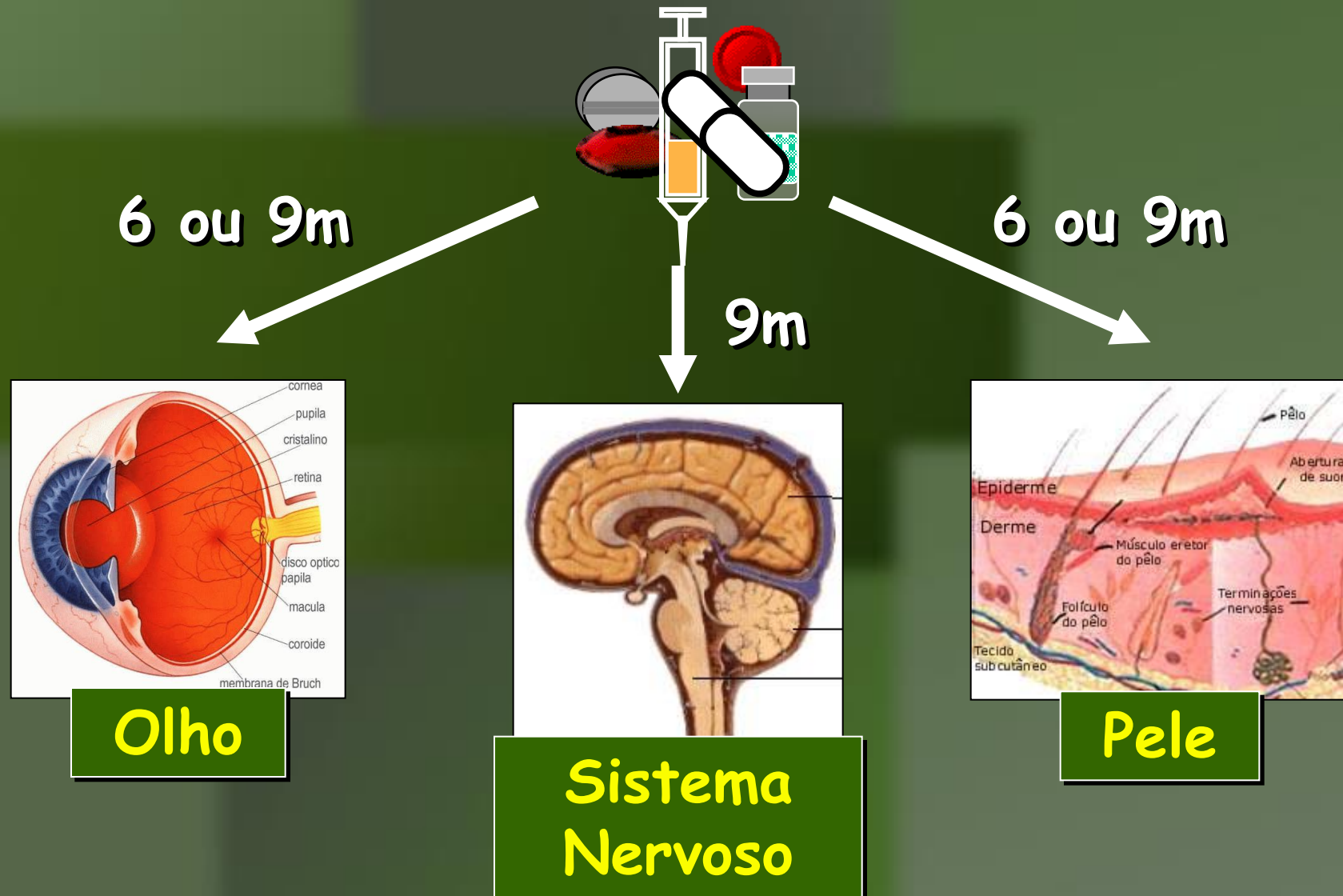
Sítio de ação dos medicamentos anti-TB



Ação da droga e multiplicação bacilar



Difusão das drogas e prolongamento do tratamento



Interações

Diversos Tipos
As mais frequentes são as da RMP
(Listagem)

Administração

Oral, IM, EV,
supositórios

Metabolismo

Biodisponibilidade
Níveis séricos
Difusão tecidual
(MIC)

Eliminação

Renal e
Digestivo

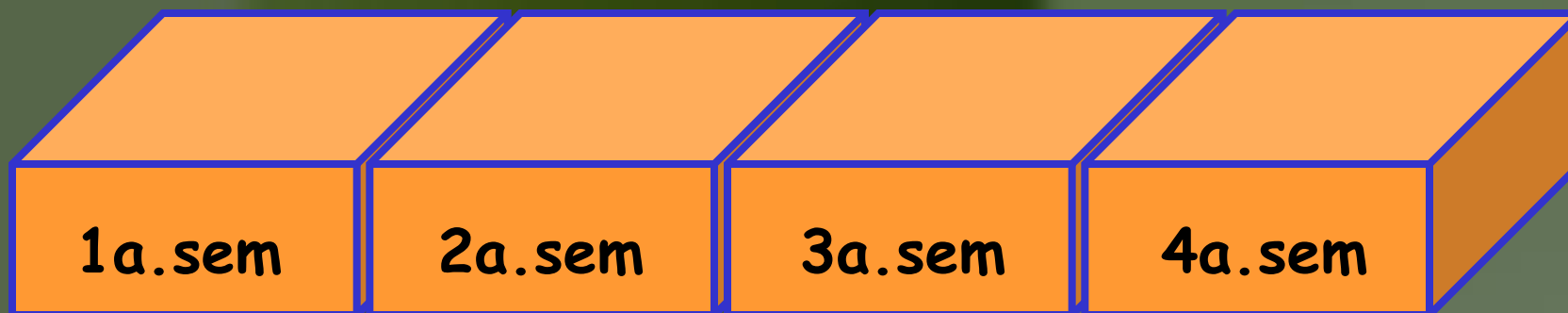
Farmacocinética
das drogas antituberculosas

Resistência associada à R e H início diferente de ação sobre o bacilo

R (início da ação - 3 a 15 dias)



H (início da ação - 3 horas)



MÊS INICIAL DO TRATAMENTO



Testes experimentais:



"in vitro":

TS - Ação de Retardo - Ação esterilizante (RMP)
Atividade em macrófagos - Experiência do Metro

"in vivo":

A comprovação de Vilemin - Fenômeno de Koch
INH profilática no coelho - Modelo murino (PZA)
Macacos e EMB - Vacina DNA (ratos e macacos)

Resultados dos principais ensaios:

Ensaio
clínico
"trial"



Esquemas e Regimes:

Associações de drogas - Tempo de uso - Ritmo de uso
Eficácia e efetividade - Custo x benefício

As questões atuais:

Supervisão / Intermitência / Esquemas para TB-HIV
e TBMR / Os problemas éticos (CEP-CENEP)

Princípios gerais do tratamento da tuberculose

1

Associação medicamentosa

Objetivo: proteção cruzada para evitar
a resistência bacilar

2

Regime prolongado e bifásico

Fase de ataque - redução da população bacilar

Fase de manutenção - eliminação de persistentes

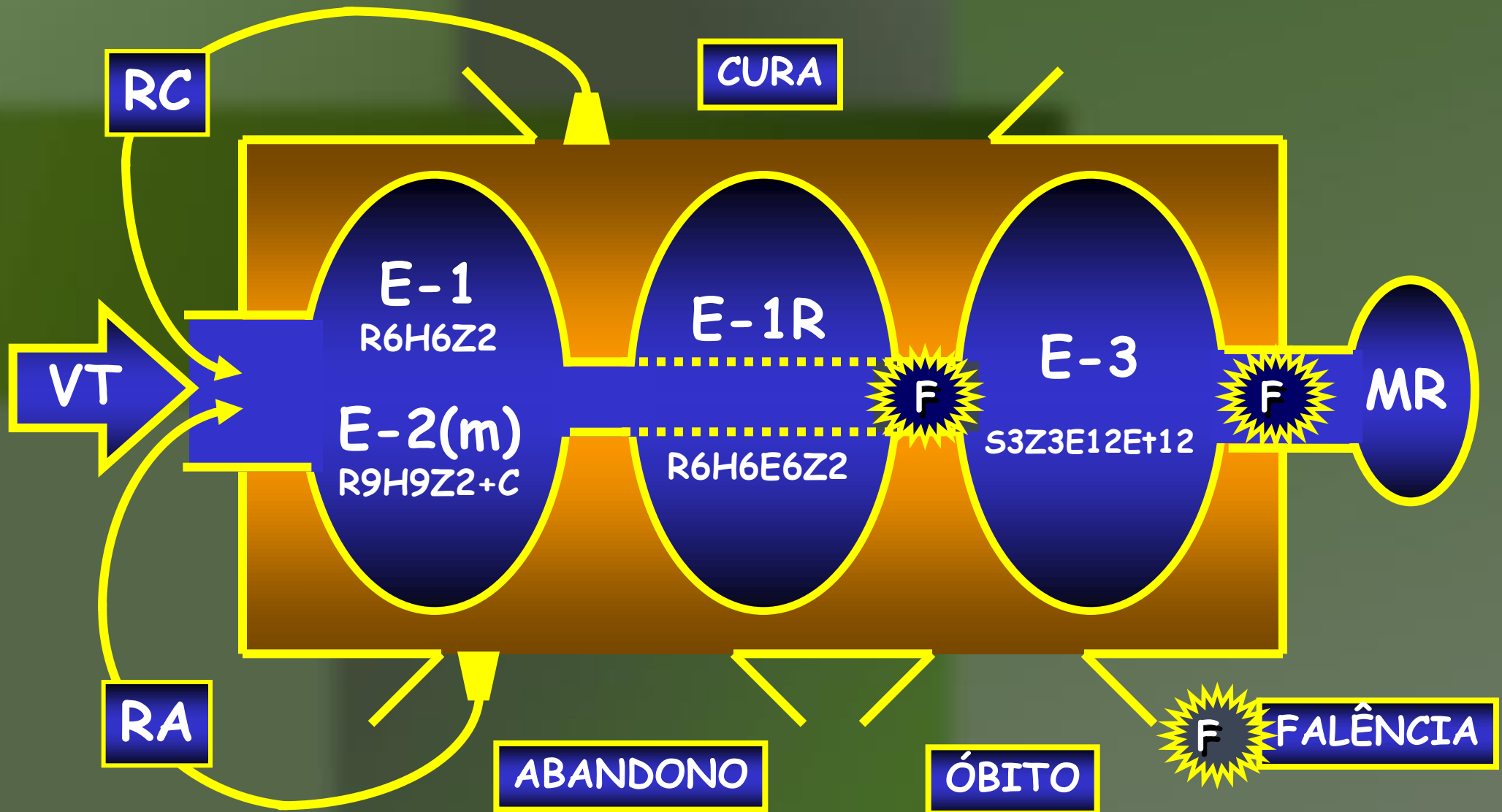
3

Tratamento regular (adesão)

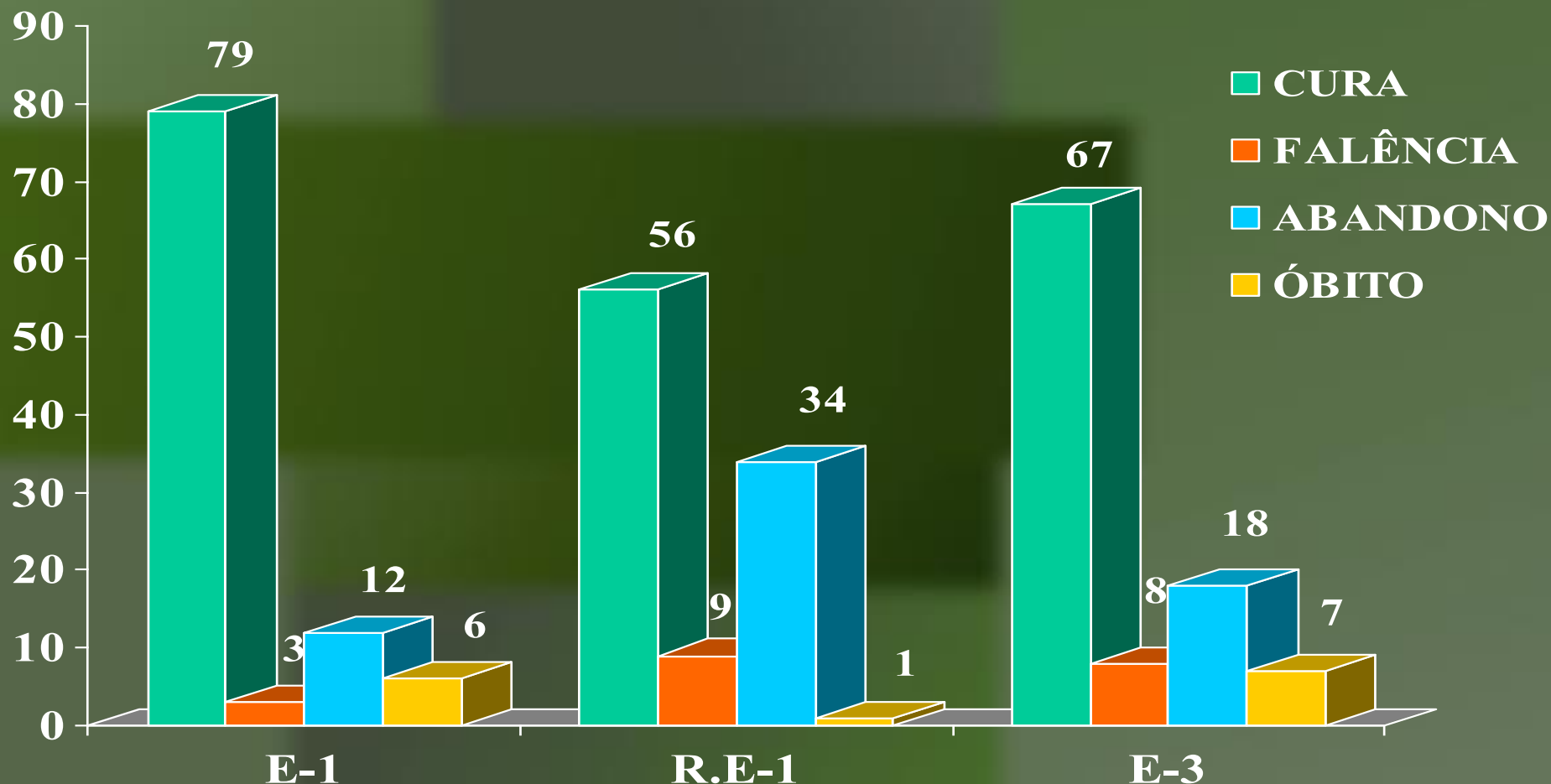
Proteção da resistência adquirida

Garantia de cura duradoura da doença

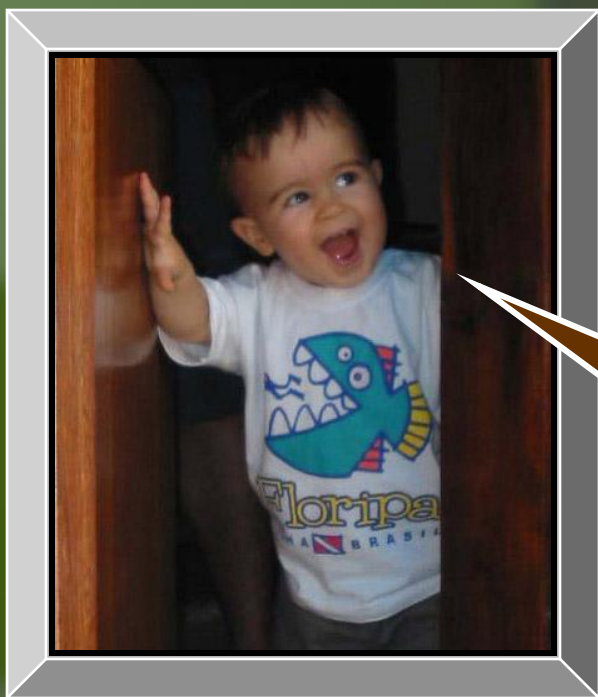
O sistema de tratamento da tuberculose no Brasil



Rendimento dos esquemas normatizados pelo MS



Fontes : E-1 - DNPS/MS. Ruffino Netto, A, Indorme pessoal, Gramado (RS), 2000
R.E-1 - Diniz, Gerhardt e cols. Bol.Pneum.Sanit. 1995;3:6
Henn et al. J. Pneumol. 16 (supl.), 1990



Olá!!! Eu sou o Lucas...
Outras questões e dúvidas?
Converse com vovô pelo e-mail:
fernandofiuza@terra.com.br