Reunião Magna da Academia Brasileira de Ciências 2010

MICOBACTÉRIA PATOGÊNICA

Tuberculose

Afranio Kritski – FM/UFRJ; Rede TB

Rio de Janeiro, 03 de maio de 2010

Tópicos

1. **Histórico Mundial**
   - Vacina BCG – 1906, Drogas – 1946
   - Controle de TB sem pesquisa (década 70)
   - Estratégia DOTS (1993)
   - Plano Global Stop TB/WHO incorpora pesquisa (2006)
2. **Pesquisa nos Países em Desenvolvimento:**
   - Em nível global
   - No Brasil
3. **Perspectivas**

TB Mortality Trend, 1750—1945

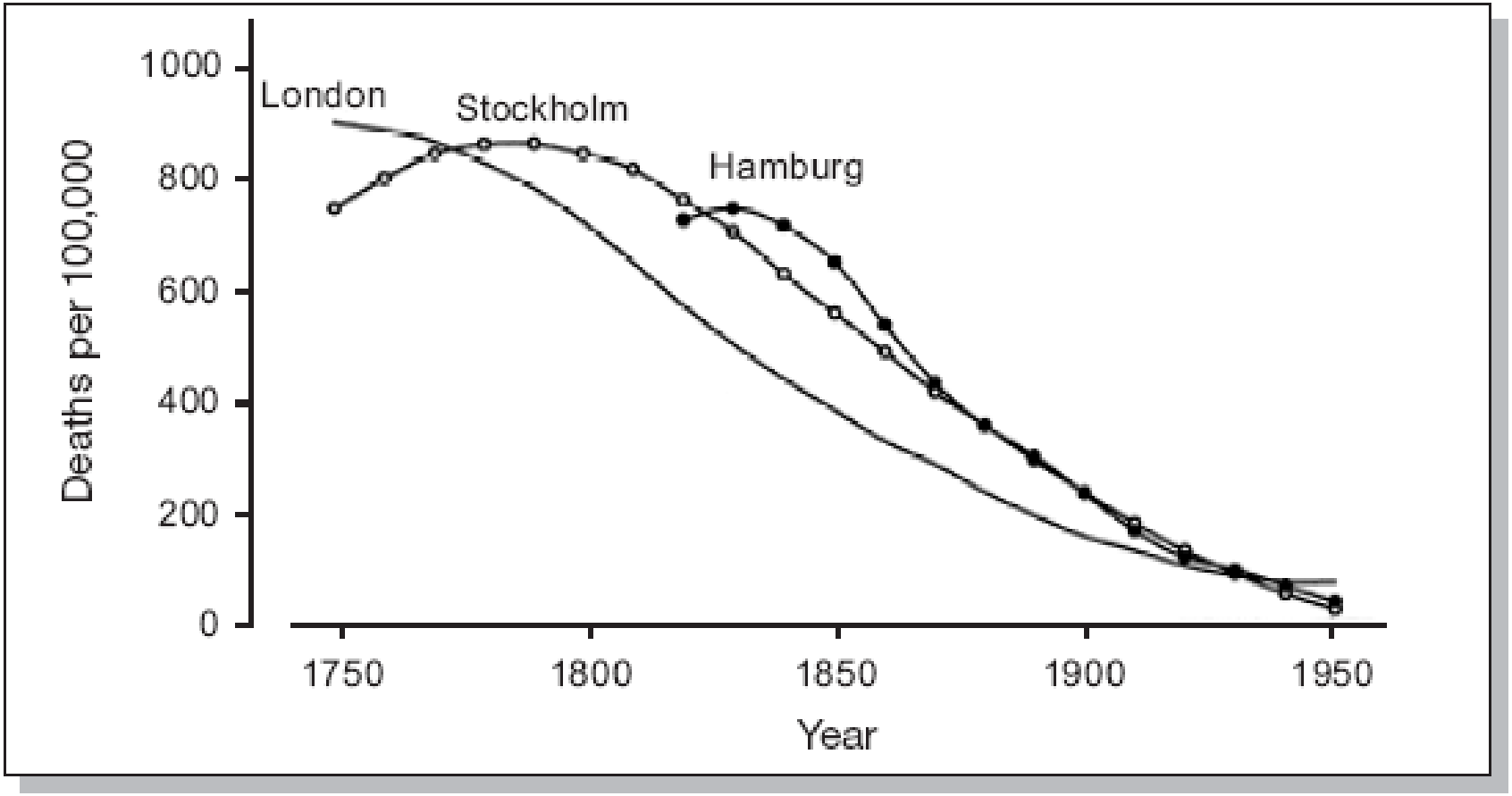


Figure 106. Mortality from tuberculosis in London, Stockholm, and Hamburg, modeled from available data. Figure reproduced with the permission of the American Thoracic Society / American Lung Association from [399].

From: Rieder HL. Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control. 1999. IUATLD.

Período Descoberta de drogas anti-TB - 1940-1970

- Novas drogas
  - Queda da **Mortalidade**
  - **Cura 95%** (projetos de pesquisa: ensaios clínicos explanatórios: **eficácia, fase III**)
  - Os estudos não foram realizados em condições de rotina (ensaios clínicos pragmáticos)
- TB tem cura (ainda mais com rifampicina e isoniazida)
- **Homem venceu o bacilo**

Período Homem venceu o bacilo 1960-1980

- Pesquisa não é mais necessária
  - Universidades se afastam
  - Baixa prioridade no ensino sobre TB
  - Importante usar as ferramentas de controle (baciloscopia, tratamento ambulatorial)
- Diagnóstico e Tratamento de TB deve ser realizado em Unidades Básicas de Saúde
  - **Fechamento dos Sanatórios**
- Sociedade Civil Organizada deixa de se preocupar com agravo controlado
  - **ONGs de TB fecham**

Década 60-80

Nos países em desenvolvimento

- **Pesquisa e Ensino em TB (menos valia)**
- **Priorizado doenças tropicais e outras**

  (hoje denominadas negligenciadas)

A partir de 2001

TDR-OMS

- **Inclui TB na lista de prioridades como doenças negligenciada**

- **Mantida a priorização de doenças tropicais e outras**

Criação Stop TB Initiative -2001

1. **Missão aumentar visibilidade da TB em parceria com OMS**
2. **Financiamento foi maior para pesquisa básica e ações de controle (NIH, EU, Fundo Global, Gates)**
3. **Raros financiamentos para pesquisa aplicada, clínica, operacional, incorporação tecnologia**

Epidemiologia Global

- **Incidência (novos casos TB): 9,4 milhões (22 mil/dia)**
- **Mortalidade associados a TB: 1,8 milhões (520mil por TB/HIV)**
- **500 mil casos de MDR/ano (apenas 30,000 – 8,5% diagnosticados)**
- **TB latente : 2 bilhões (33% da população)**

WHO. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. World Health Organisation, Geneva, 2009. Update, http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/update/en/index.html

WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. *In:* WHO r, ed. Geneva, 2009; pp. 1-294.

WHO, 2009

ESTRATÉGIAS

OMS – STOP TB – FUNDO GLOBAL - 2006

- Ampliar Estratégia TS-DOTS
- Controlar a co-infecção TB/HIV e a TB-MDR
- Contribuir para o fortalecer sistema de saúde
- Todos os provedores: públicos e privados
- Estimular a mobilização dos doentes e comunidades
- Fomentar e promover pesquisas

UPDATE - Stop TB – WHO Strategy

Movement Research Task Force – 40th World Congress

(Cancun/Mexico, Dec 06, 2009)

Promote research

- **Applied Basic Science** towards the development of new drugs, vaccines and diagnostic tests

- **Operational and Health System Research** – how to incorporate new tools in the Health System

2. Pesquisa nos Países em Desenvolvimento:

- **Desenvolvimento e Avaliação da incorporação deste conhecimento científico**
- **Plataforma da OMS (desenvolvimento-avaliação) – como está sendo utilizada?**
- **Atores/protagonistas chaves – agentes de mudança de comportamento**
- **Plataforma de Rede em Pesquisa para TB – estudo de caso Rede TB**

Fases na avaliação de testes diagnósticos

- **<u>Fase I</u> – desenvolvi ção pré-clínica**
- **<u>Fas</u>**
  a
- **<u>Fa</u>**
  TB, e
  preditivos)
- **I**
  (efetividade,

Financiamentos disponíveis: interesse em publicar, teses e obter certificado da agência reguladora acesso ao mercado

Raros financiamentos: baixo interesse dos Governos, Academia e Sociedade Civil

Como tem sido a produção de conhecimento científico em TB no Brasil nas últimas décadas ??

Experiências Programas Pesquisa em TB

- **1992 – 2001: Qtrop – TB**

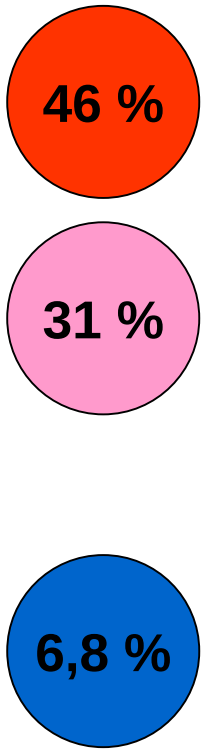
- **1999 – 2001: Centros de Excelência - TB**

QTROP-TB/Programa de Química Fina para o Combate à Tuberculose. UFRJ, FINEP, Rio de Janeiro, 1994.

CRPHF-MS, Coppe-UFRJ, *Construção de uma rede de excelência de combate a tuberculose aglutinando esforços dos três níveis de governo, da sociedade e de universidades.*

Publicações em TB quanto ao tipo de estudo e abordagem metodológica (1984 – 2006)

Modelo de estudo	Abordagem		Total
31	Quantitativa	Qualitativa	Total
Descritivo	291	27	318
Síntese-Interpretativo/Revisão	78	0	78
Relato casos caso(s)	90	0	90
Básica Aplicada	177	0	177
Básica Pura	141	0	141
Transversal	58	0	58
Caso controle	43	1	44
Coorte	32	3	33
Operacional /Efetividade	40	4	44
Experimental	24	2	26
Modelo Matemático	15	0	15
Ecológico	13	0	13
Tecnologia / patentes	2	0	2
Total	1017	37	1054



Kritski et al. Revista Saude Publica, 2007, 41 (supl 1)

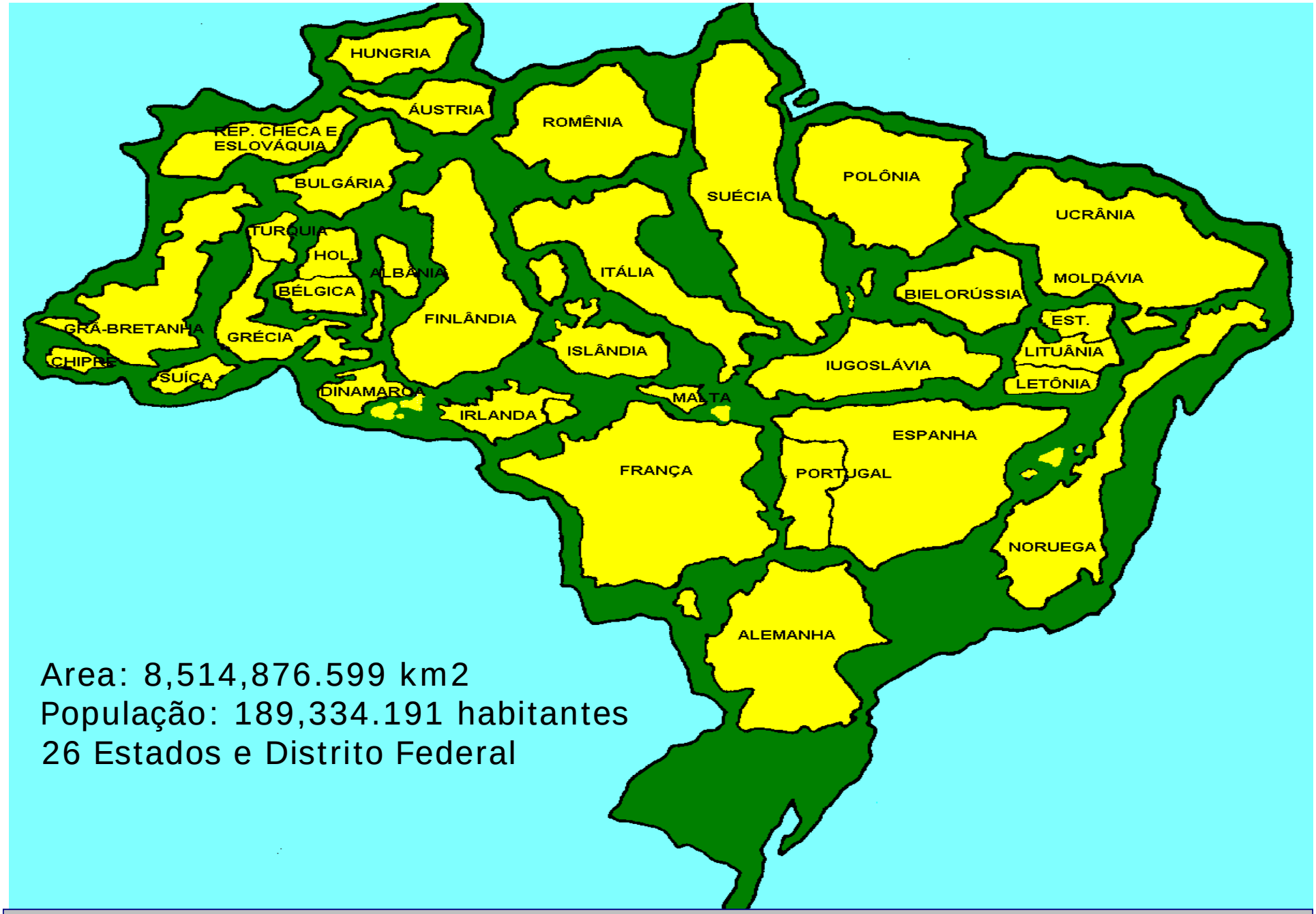
Período 1990 a 2000

1. Predomínio de estudos descritivos ou pesquisa básica/aplicada.

2. Escassos estudos sobre avaliação e impacto do conhecimento científico produzido

Resultado da ausência de Política de Ciência Tecnologia e Inovação no País

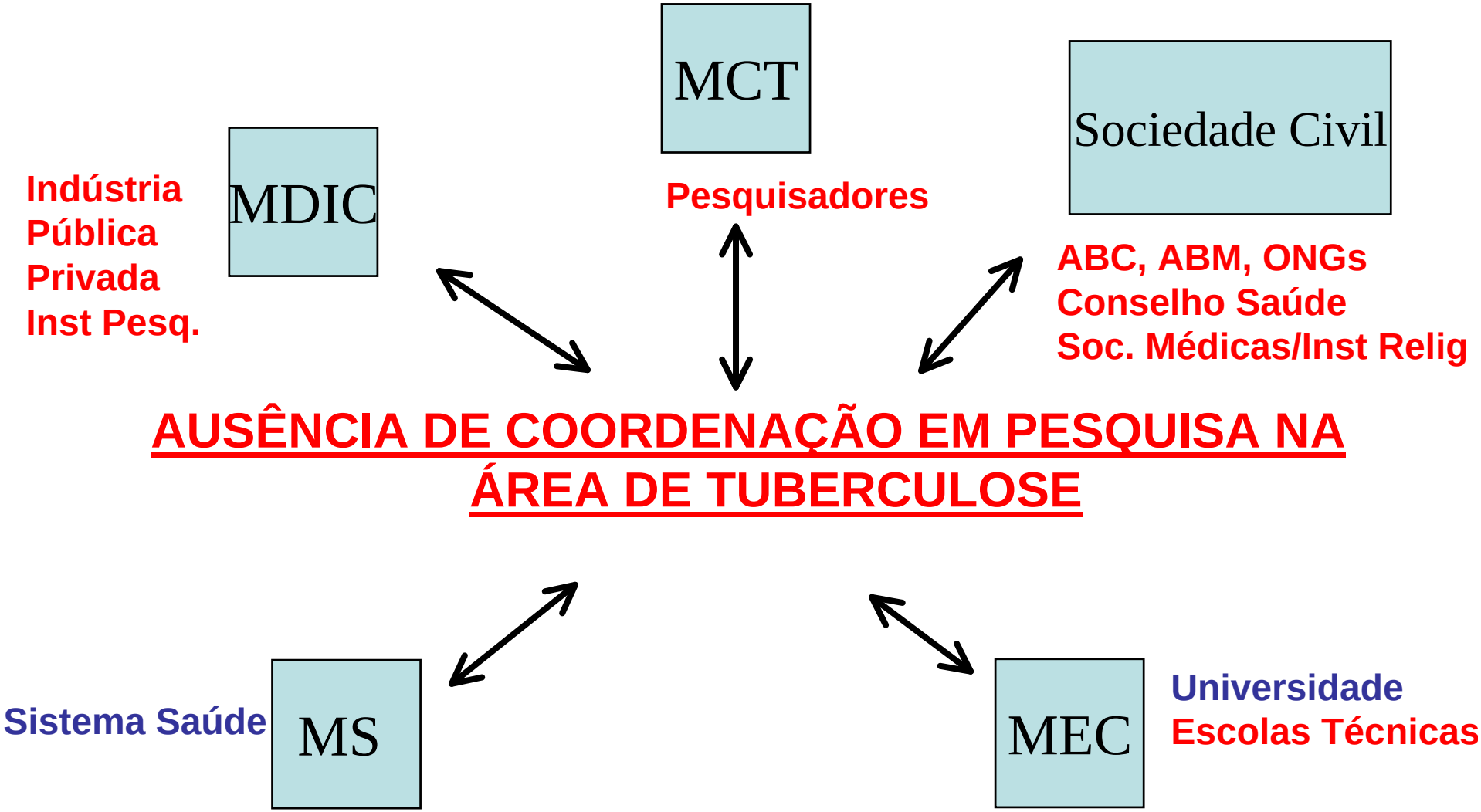




Area: 8,514,876.599 km2
População: 189,334.191 habitantes
26 Estados e Distrito Federal

Como coordenar os esforços de modo organizado num país de dimensões continentais com enormes disparidades sociais e econômicas

PESQUISA NO SISTEMA DE SAÚDE(1994-2001)



MCT: Ministério de Ciéncia e Tecnologia; **MS:** Ministério da Sáude **MEC**: Ministério da Educação
MD**IC**: Ministério de Indústria e Comércio

CRIAÇÃO DA REDE-TB EM 5 DE OUTUBRO DE 2001

REDE-TB

Rede TB

Rede de diferentes pesquisadores e Instituições que atuam de modo coordenado para alcançar mesmo objetivo: Controle de Tuberculose no Brasil

- Universidades
- Instituições de Pesquisa
- Indústrias
- Governo
  - (Ciência Tecnologia, Saúde, Educação, etc)

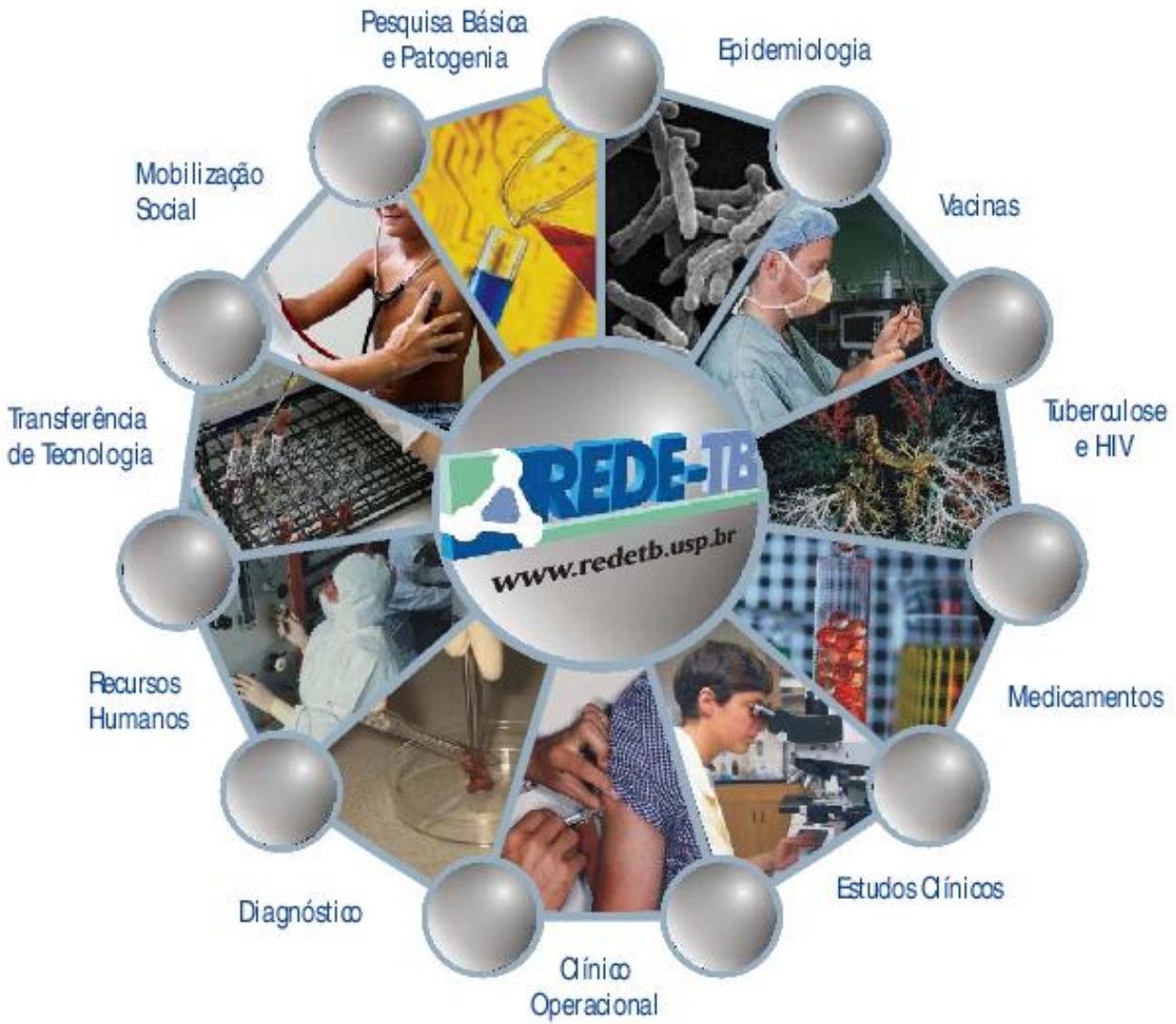
- Sociedade Civil
  - (ONGs, Conselhos de Saúde, Associações de Classe/ Sociedades Médicas, Inst. Religiosas, etc)

REDE-TB

- Integrar Áreas de Coordenação
- 44 Instituições

Millenium Institute Project - 2001 .
Approval by Ministry Science Technology

Áreas de Coordenação



Integrated Strategies for TB control that incorporate different areas





President

Anete Trajman - UFG

Vice- President

Martha Oliveira - UFRJ

- Vaccines: Luis Roberto Castello Branco – IOC-Fiocruz
- Drugs: Diógenes Santos – PUCR/RS
- Clinical Trials: Anete Trajman – UGF-RJ
- Diagnosis: Afranio Kritski – PAT-UFRJ
- Epidemiological: Antonio Ruffino Netto - FM-RP-USP
- Operacional Studies: Tereza Villa – EE-RP-USP
- TB/ HIV/ AIDS: Valéria Rolla – IPEC-Fiocruz
- Human Resources: Jose Lapa Silva – PAT-UFRJ
- Social Mobilization: Nadja Faraone – Rede Paulista-SP
- Basic Science – Moises Palaci– UFES-ES
- Managerial – Quality - Ethel Maciel – UFES-ES
- MDR-TB- Margareth Dalcolmo – CRPHF/ Fiocruz
- Non-Mycobacteria: Sylvia Leão - UNIFESP
- Infection Control – Monica Kramer - Fiocruz
- Bovis TB : Odir Dellagostin - UFRS

Áreas novas - 2009

www.redetb.org



Basic Research

Institutions involved in the Basic Research area

Amazonas
INPA Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia

Espírito Santo
UFES Universidade Federal do Espírito Santo

Pernambuco
FIOCRUZ-PE Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro
FIOCRUZ-RJ Fundação Oswaldo Cruz
UFRJ Universidade Federal do Rio de Janeiro
UENF Universidade Estadual Norte Fluminense

Rio Grande do Sul
LACEM-RS Laboratório Central

São Paulo
UNIFESP Universidade Federal de São Paulo
FMRP-USP Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP
FCFRP-USP Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto USP
IB Instituto Butantan SP





Vaccines

Institutions involved in the Vaccine area

Espírito Santo
UFES Universidade Federal do Espírito Santo

Minas Gerais
UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

Pernambuco
FIOCRUZ-PE Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro
FIOCRUZ-RJ – Fundação Oswaldo Cruz
UFRJ Universidade Federal do Rio de Janeiro
UENF Universidade Estadual Norte Fluminense

São Paulo
UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo SP
FMRP-USP Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP
FCFRP-USP Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto USP
IB Instituto Butantan SP
UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas
UNESP – Universidade Estadual de São Paulo – Botucatu SP
FMUSP – Faculdade de Medicina da USP SP



REDE-TB

TUBERCULOSIS | REDE-TB | MANAGEMENT | RESULTS

REDE-TB

- Rede´s Mission
- Support
- Participants
- Infrastructure
- AREA



New drugs

Institutions involved em R&D of new drugs for TB

Amazonas
INPA Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia

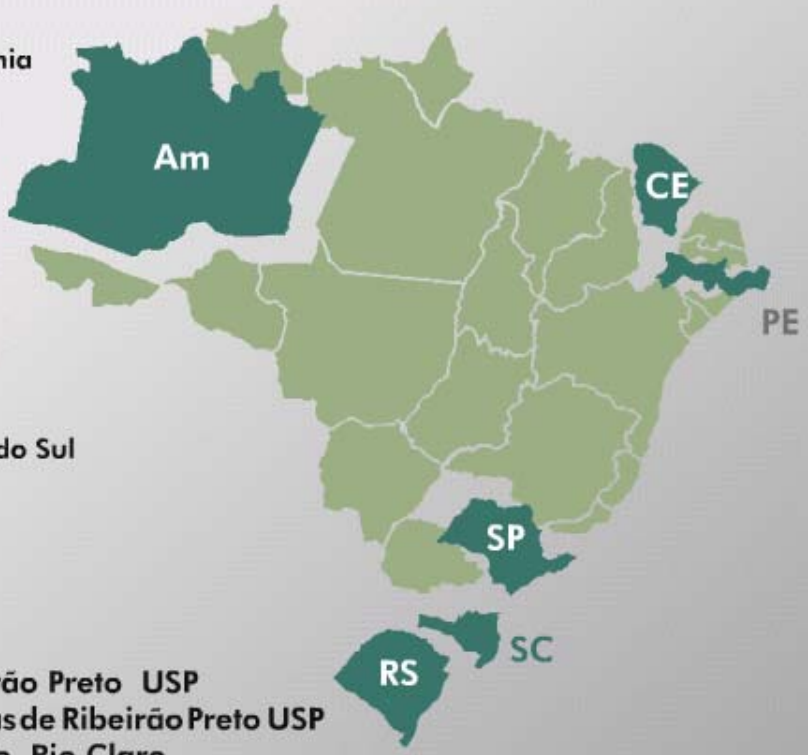
Ceará
UFCE Universidade Federal do Ceará

Pernambuco
UFPE Universidade Federal de Pernambuco

Rio Grande do Sul
PUC/RS – Pontifícia Universidade Católica RS
IB/UFRGS Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Santa Catarina
UFSC Universidade Federal de Santa Catarina

São Paulo
FMRP-USP Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP
FCFRP Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto USP
UNESP Universidade Estadual de São Paulo Rio Claro
UNESP Universidade Estadual de São Paulo São José do Rio Preto
UNICAMP Universidade de Campinas
UFSC Universidade Federal de São Carlos
IQUSP Instituto de Química da USP
IB - Instituto Butantan





Diagnosis

Institutions involved in the Diagnostic area

Amazonas
INPA Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia
UFAM – Universidade Federal do Amazonas

Espírito Santo
NDI/UFES – Universidade Federal do Espírito Santo

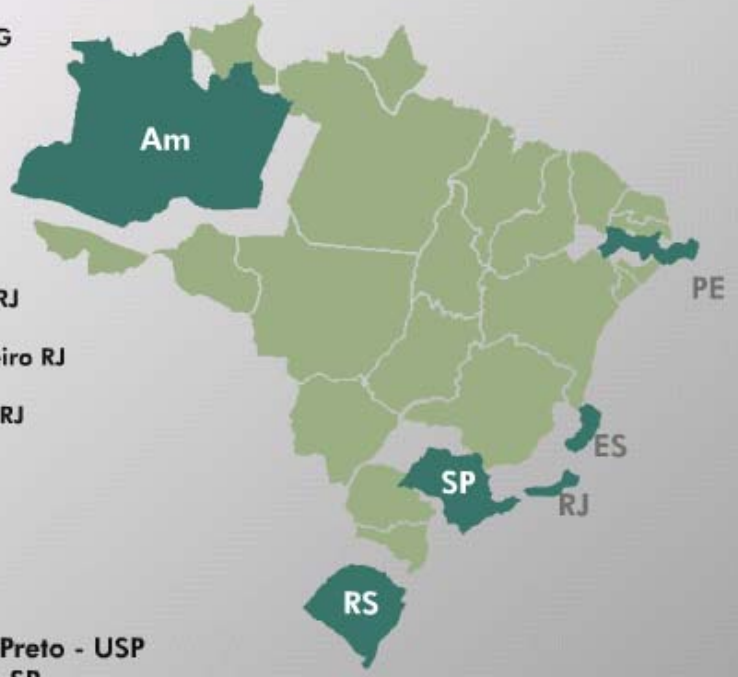
Minas Gerais
UFMG/MG – Universidade Federal de Minas Gerais MG

Pernambuco
UFPE/PE – Universidade Federal de Pernambuco
CpqAM-FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz PE

Rio de Janeiro
IOC/FIOCRUZ – Instituto Oswaldo Cruz RJ
UGF/RJ – Universidade Gama Filho RJ
NESC/UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro RJ
IDT/UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro
FAC FARMACIA – Universidade Federal do Rio de Janeiro RJ
IM/UFRJ Instituto de Microbiologia RJ
IBCCF/UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro RJ

Rio Grande do Sul
PUC/RS – Pontifícia Universidade Católica RS
CDCT/FEPPS/RS
UFRS – Universidade Federal do Rio grande do Sul RS

São Paulo
FMRP/USP – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
CRT-AIDS/SES/SP – Secretaria Estadual de Saúde SP
IAL/SES/SP – Secretaria Estadual de Saúde SP
IEER/SES/SP – Secretaria Estadual de Saúde SP



Clinical Assays Development
Local Network



Clinical Studies

UFRJ

NDI-UFES
HUCAM
LACEN-ES
Lab. Cariacica
Lab. Serra
Lab. Vitória
Lab. Vila Velha



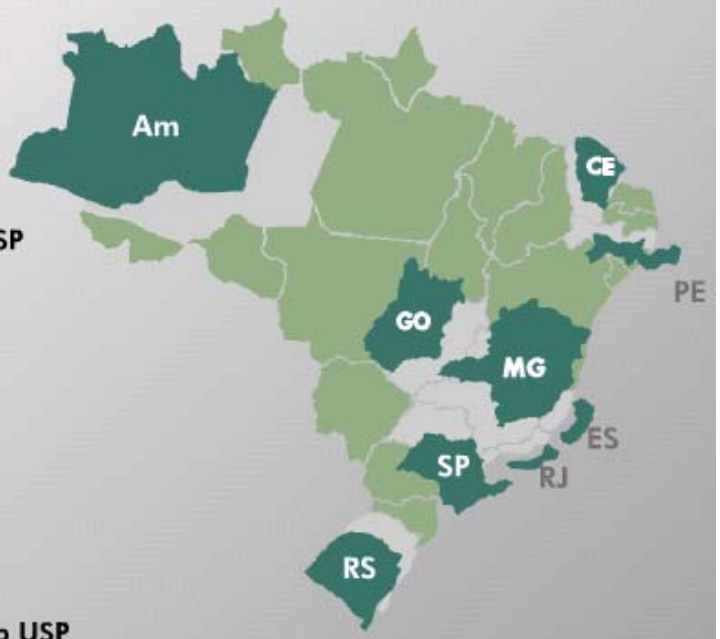


Clinical
Operational

Institutions involved in the Operational Clinical area

São Paulo

FMRP-USP Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP
CRT/AIDS SP Centro de Treinamento
HCFMRP-USP Hospital das Clínicas da FMRP-USP
EPM-UNIFESP Universidade Federal de São Paulo
FM-USP Faculdade de Medicina da USP
FSP-USP Faculdade de Saúde Pública da USP
SMS-SP Secretaria Municipal de Saúde São Paulo
INSTITUTO DA CRIANÇA-USP
EERP-USP Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto USP
UNICAMP
EEFM-SJ.R.PRETO
EE-USP Escola de Enfermagem da USP
FMB-UNESP Faculdade de Medicina de Botucatu
ICF-SP Instituto Clemente Ferreira
HSP-SP Hospital do Servidor Público SP
FELASP Federação das ligas Anti-Tuberculose SP
SES-SP Secretaria Estadual de Saúde SP
FM-PUC SOROCABA
FM-UNICAMP Fac. Medicina da UNICAMP
I. ADOLFO LUTZ-SP
FFRP-USP Faculdade de Filososfia de Ribeirão Preto USP



Goias

UFGO Universidade Federal de Goiânia
SES-GO Secretaria Estadual de Saúde de Goiás

REDE-TB

TUBERCULOSIS | REDE-TB | MANAGEMENT | RESULTS

REDE-TB

- Rede´s Mission
- Support
- Participants
- Infrastructure
- **AREA**



Human Resources

Strategies for Human Resources Training

TRAINING LEVELS



International Collaboration
ICOHRTA Project – NIH -USA

Community Mobilization

Community Mobilization

1. **Mobilizing local communities**
2. **Promoting healthy behavior**
3. **Mobilizing patients**
4. **Providing advocacy training to health officials**

Private Sector Partnerships

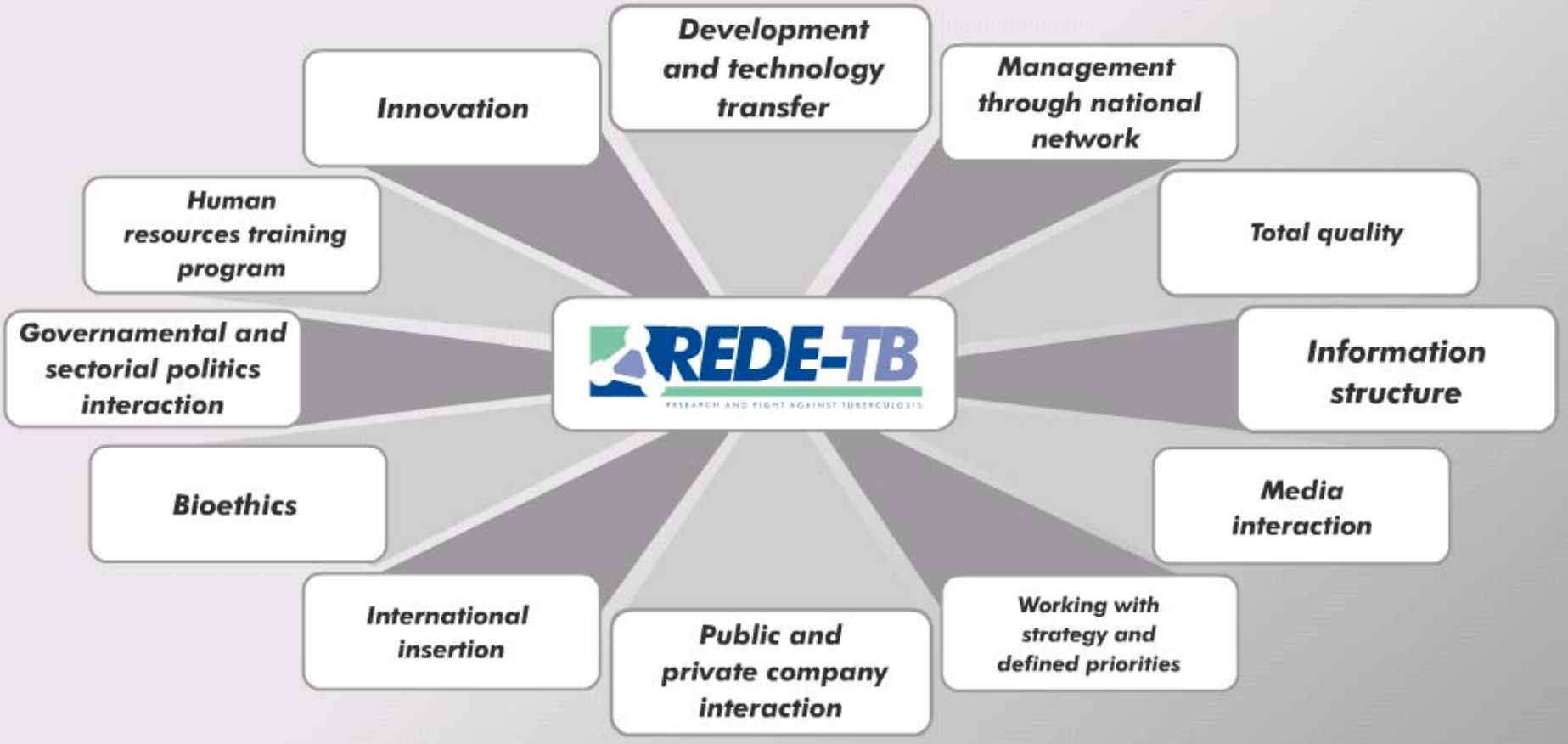
5. **Involving NGOs & civil society**
6. **Involving businesses**
7. **Enhancing web & electronic information sharing**

Global Advocacy

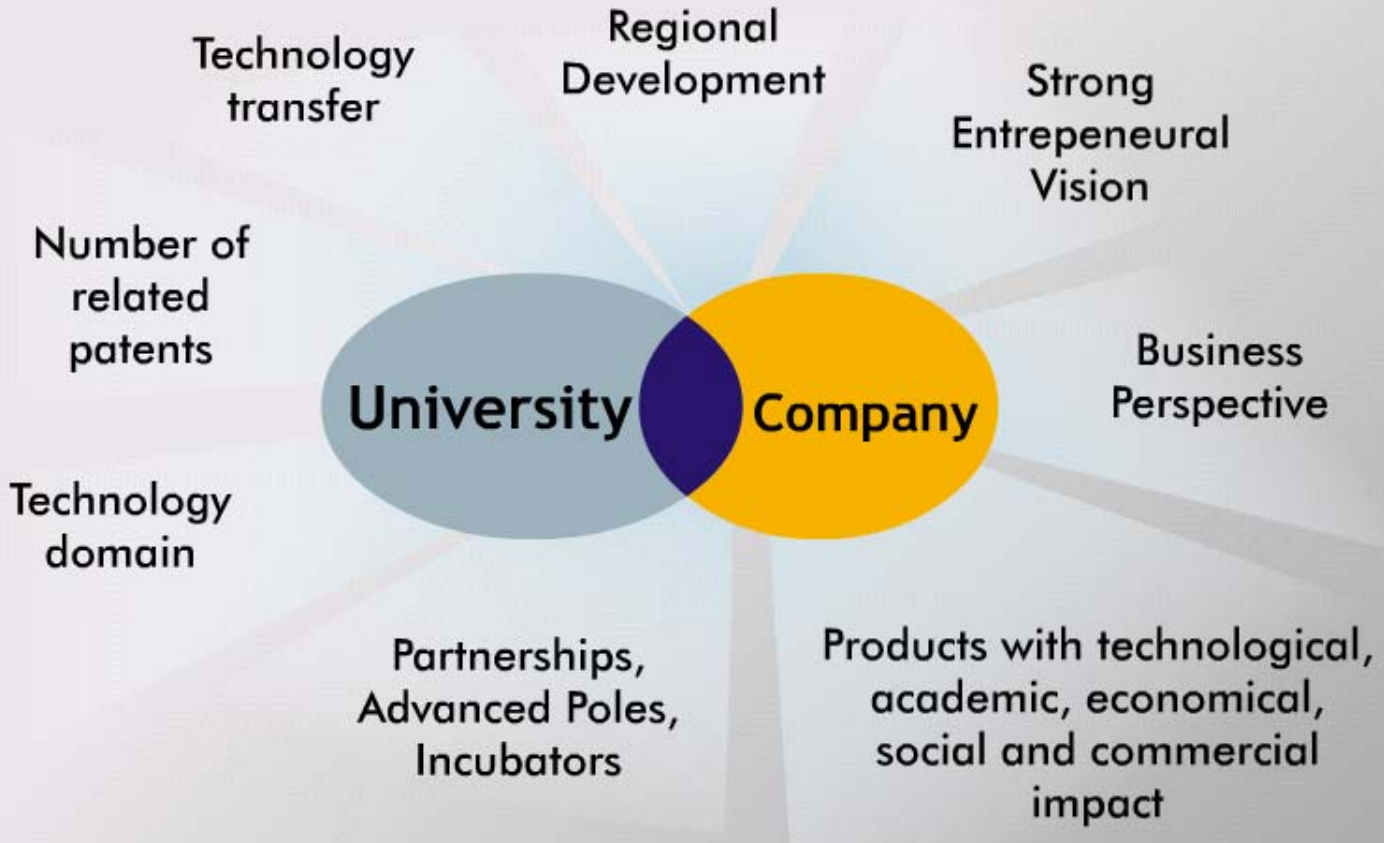
8. **Branding, marketing and monitoring**
9. **World TB Day and other publicity campaigns**
10. **Increasing media coverage**
11. **Involving celebrities**
12. **Political advocacy**

MANAGEMENT

Administrative Center



INTERACTION UNIVERSITY COMPANY



SUMÁRIO DE ATIVIDADES REDE TB

- **2002: Instituto Milênio – 1 [1ª Rede na área Biomédica]**
- **2002: I Workshop Nacional da Rede-TB**
- **2003: Criação 1º. Forum ONG-TB e Parceria Brasileira de TB**
- **2004: I Encontro Nacional TB (Rede TB, SBPT, PNCT-MS)**
- **2004: Decit-MS – Coordena projetos TB**
- **2004: Participa da Conferência Nacional de CT & IS**
- **2005: Instituto Milênio – 2**

SUMÁRIO DE ATIVIDADES REDE TB

- **2007: Comitê Técnico Assessor SVS-MS**
- **2008: Agenda Nacional Pesquisa em TB (Fiocruz, SVS, Decit-MS)**
- **2008: Acordo ABC com Academia Brasileira Ciências**
- **2009: I Oficina Pesquisa Inovação em TB (Fiocruz, SVS, Decit-MS)**
- **2009: Instituto Nacional Ciência Tecnologia – TB (CNPq)**
- **2009: Plataforma Avaliação Incorporação Teste Diag em TB (TDR-OMS, FIND, Fiocruz, Fundação Gates, SVS-Decit-MS)**
- **2010: Elaboração Plataforma de Pesquisa em nível Mundial – OMS (básica, aplicada, clínica, operacional, sistema saúde)**

Editais temáticos em DN

Ano	Edital	Recursos
2003	Rede Tuberculose	R$ 1,9 milhões
2004	Dengue	R$ 945 mil
2005	Hanseníase	R$ 2,5 milhões
2006	Doenças negligenciadas[a]	R$ 17 milhões
2008	Doenças negligenciadas	R$ 22 milhões
2009	Rede Malária	R$ 15,4 milhões
2009	Rede Dengue	R$ 22,7 milhões

[a]Diferentemente do edital de 2008, o edital de doenças negligenciadas de 2006 não incluiu esquistossomose.

Fonte: Rev Saúde Pública 2010, 44(1):200-202

I Oficina sobre Inovação em Saúde

- Implementação de estratégias no controle da tuberculose, a perspectiva de novas vacinas, novos testes de diagnósticos e esquemas terapêuticos,

- Ações inovadoras para a assistência à saúde têm sido implantadas no país, permitindo ao PNCT iniciar a descentralização de suas ações para serviços na rede do SUS.

Abril 2009

“http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/noticia/index.php?id=16217

I Oficina sobre Inovação em Saúde

- “Fomento da pesquisa em saúde não acompanhou essa tendência. Pesquisas foram definidas pelos gestores do Ministério da Saúde sem envolvimento do Ministério da Ciência e Tecnologia e o Ministério da Educação"

- “Implantação de uma plataforma de avaliação clínica de novos produtos para a tuberculose, para avaliação da pertinência de sua incorporação ou não ao Sistema Único de Saúde e sociedade civil, que também incluam ensaios clínicos pragmáticos e estudos de efetividade em diferentes cenários epidemiológicos".

Abril 2009

http://www.ensp.fiocruz.br/portal-

Portfólio da Rede TB 2010

- **Novas moléculas**
- **BCG recombinante**
- **Testes Diagnósticos**

- **Novas Moléculas**
- **BCG via oral**
- **Testes diagnósticos**

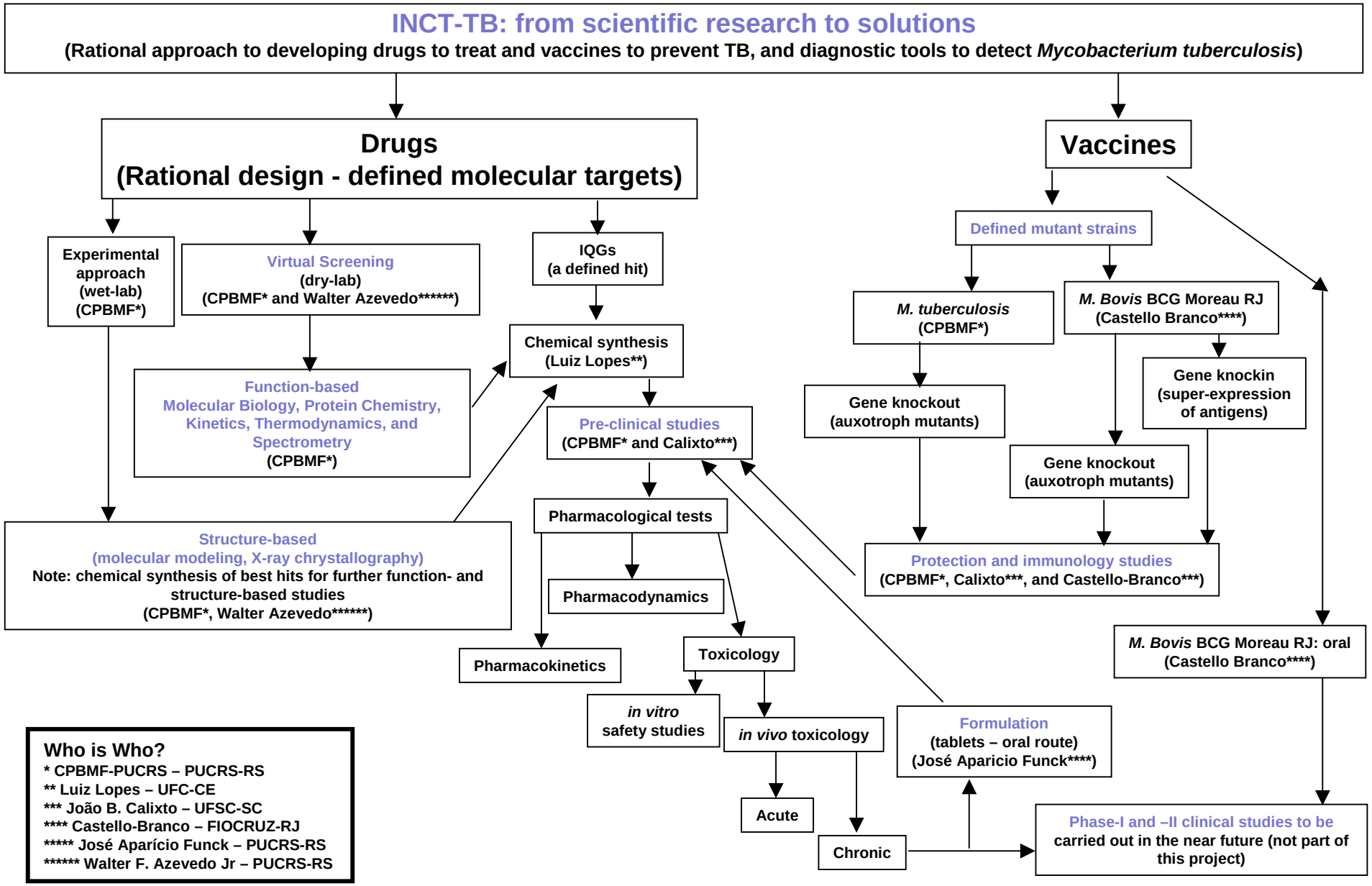
- **BCG via oral**
- **Teste diagnóstico**
  - **PCR – RS**
  - **Lateral flow**

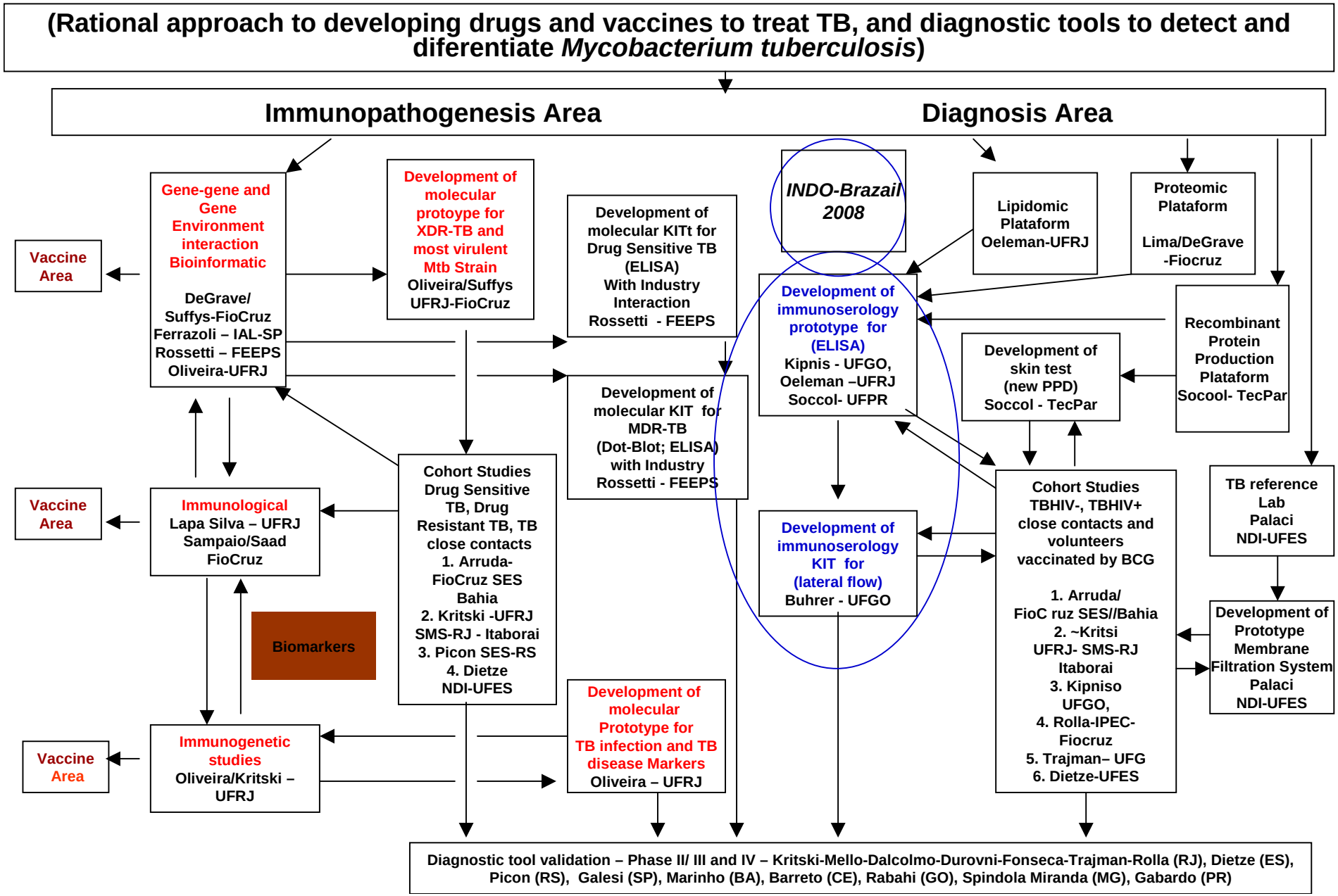
Ensaio pragmático
Avaliar Impacto SUS
Extensão geográfica
Teste Diagnóstico

- **PCR-RS**
- **GeneXpert**
- **Fita Hain**
- **MGIT960**



INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM TUBERCULOSE



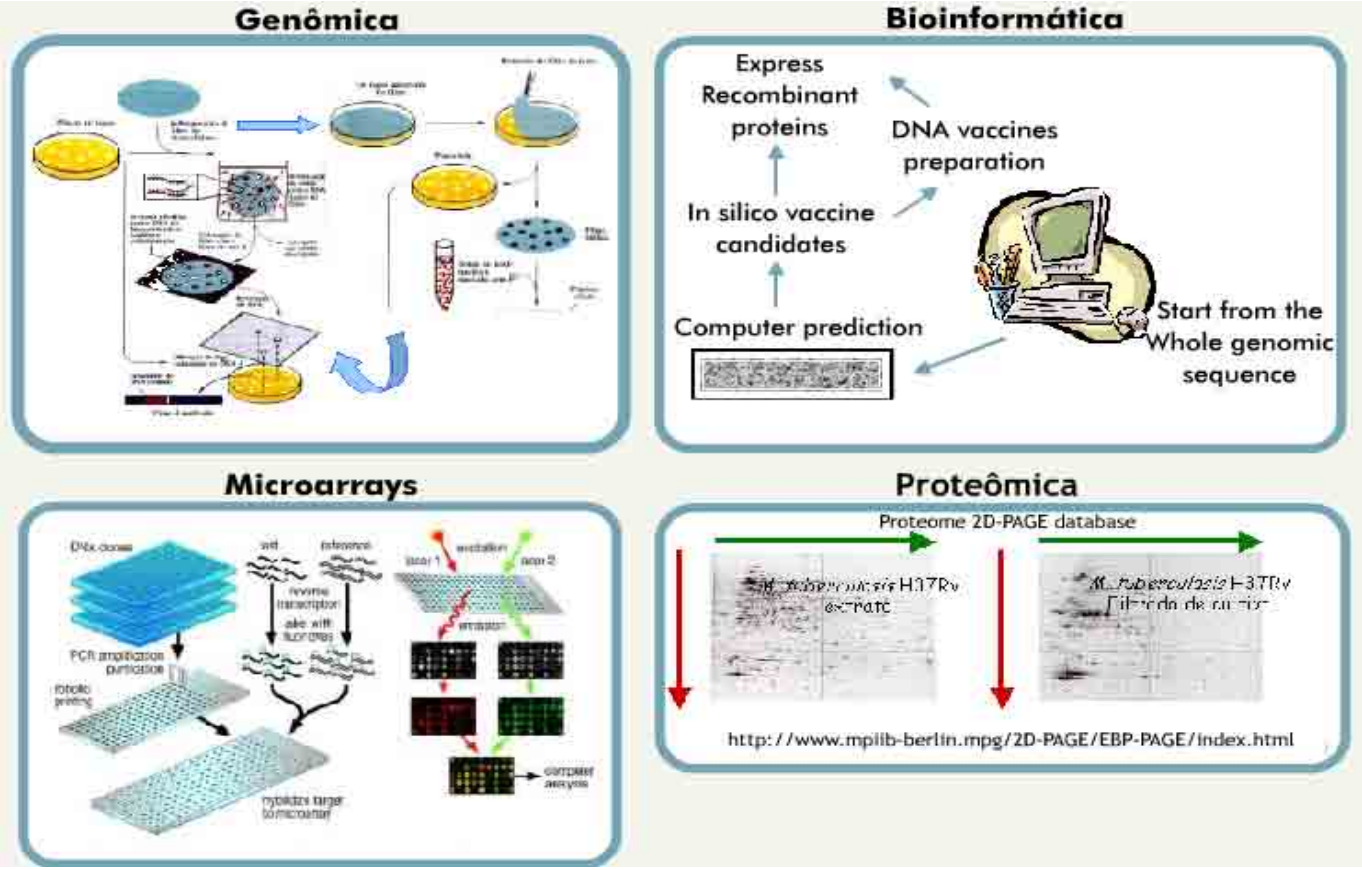

(Rational approach to developing drugs and vaccines to treat TB, and diagnostic tools to detect and diferentiate *Mycobacterium tuberculosis*)
Immunopathogenesis Area
Diagnosis Area
Gene-gene and Gene Environment interaction Bioinformatic
DeGrave/ Suffys-FioCruz
Ferrazoli – IAL-SP
Rossetti – FEEPS
Oliveira-UFRJ
Vaccine Area
Development of molecular protoype for XDR-TB and most virulent Mtb Strain
Oliveira/Suffys UFRJ-FioCruz
Development of molecular KITt for Drug Sensitive TB (ELISA) With Industry Interaction
Rossetti - FEEPS
Development of molecular KIT for MDR-TB (Dot-Blot; ELISA) with Industry
Rossetti - FEEPS
INDO-Brazail 2008
Lipidomic Plataform
Oeleman-UFRJ
Proteomic Plataform
Lima/DeGrave -Fiocruz
Development of immunoserology prototype for (ELISA)
Kipnis - UFGO,
Oeleman –UFRJ
Soccol- UFPR
Development of skin test (new PPD)
Soccol - TecPar
Recombinant Protein Production Plataform
Socool- TecPar
Development of immunoserology KIT for (lateral flow)
Buhrer - UFGO
Cohort Studies Drug Sensitive TB, Drug Resistant TB, TB close contacts
1. Arruda-FioCruz SES Bahia
2. Kritski -UFRJ SMS-RJ - Itaborai
3. Picon SES-RS
4. Dietze NDI-UFES
Cohort Studies TBHIV-, TBHIV+ close contacts and volunteers vaccinated by BCG
1. Arruda/ FioC ruz SES//Bahia
2. ~Kritsi UFRJ- SMS-RJ Itaborai
3. Kipniso UFGO,
4. Rolla-IPEC-Fiocruz
5. Trajman– UFG
6. Dietze-UFES
TB reference Lab Palaci NDI-UFES
Development of Prototype Membrane Filtration System Palaci NDI-UFES
Vaccine Area
Immunological
Lapa Silva – UFRJ
Sampaio/Saad FioCruz
Biomarkers
Vaccine Area
Immunogenetic studies
Oliveira/Kritski – UFRJ
Development of molecular Prototype for TB infection and TB disease Markers
Oliveira – UFRJ
Diagnostic tool validation – Phase II/ III and IV – Kritski-Mello-Dalcolmo-Durovni-Fonseca-Trajman-Rolla (RJ), Dietze (ES), Picon (RS), Galesi (SP), Marinho (BA), Barreto (CE), Rabahi (GO), Spindola Miranda (MG), Gabardo (PR)

RESEARCH LINES:
Immunopathogenesis and Diagnostic Areas

1. **Biological markers (micro and immuno) for vaccine efficacy, cure and relapse of TB;**

2. **Immune and genetic host factors associated to the disease development and control**

3. **Ecology, physiology, genetic e virulence of MTB**



- **Genetic mechanisms associated with resistance to anti-TB drugs**
- **Molecular epidemiologic studies pursuing the analysis of Mtb genetic variability and virulence in different regions of Brazil**
- **Virulence studies using animal models (Brazil and Mexico)**
- **Characterization of new antigens for vaccines and diagnostic tests**
- **Identify markers related to response for anti-TB treament and relapse**
- **Analysis of TB patients (pulmonary and extrapulmonary) and their close contacts in order to identify imunologic and genetic markers associated with the development of TB disease and TB infection**



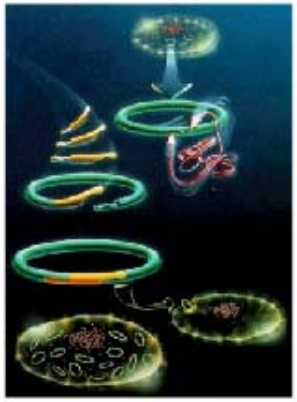
Vaccines

Research and development of new vaccines for tuberculosis

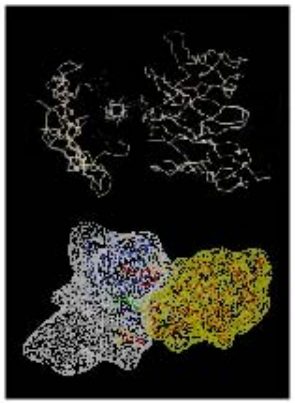
Basic Research → Development → Clinical Studies

Types of vaccines and concepts in development

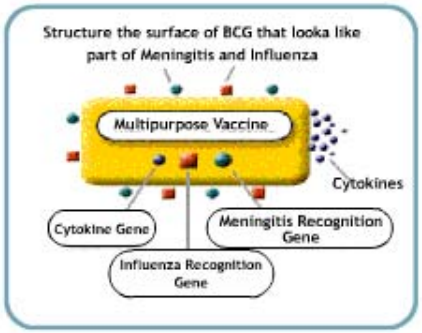
DNA Vaccines



Subunit vaccines



recombinant BCG



Antigens: HSP65, MCE2, ESAT6, 85A, MPB83, MPB70, TPX, PLCa
"Prime Boost Concept"
Fusion Proteins (genic or subunits)

A vacina oral liquida

•A vacina oral liquida BCG Moreau RDJ é bem tolerada e induz, de forma reproduzível, uma resposta imune mediada por células com um perfil do tipo 1 de linfócitos T auxiliares.

•A capacidade manifesta da preparação líquida de induzir respostas primárias para antígenos secretados sugere que a linhagem BCG Moreau RDJ pode ser um vetor útil para a entrega de antígenos homólogos e heterólogos na BCG recombinante como um sistema de administração tanto na iniciação como no reforço imune.

ao contrário da administração parenteral, a administração oral de rBCG não induziu uma forte resposta de células T secretoras de IFN- circulantes para antígenos inseridos de *M. tuberculosis na vacina*

Selecionar antígenos de BCG para superexpressão - A seleção dos genes de interesse para a super-expressão em *M. bovis* BCG Moreau RDJ foi feita baseada nas análises do genoma e proteoma da respectiva recombinantes contra a tuberculose

REDE-TB

TUBERCULOSIS | REDE-TB | MANAGEMENT | RESULTS

REDE-TB

- Rede´s Mission
- Support
- Participants
- Infrastructure
- AREA



New drugs

Institutions involved em R&D of new drugs for TB

Amazonas
INPA Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia

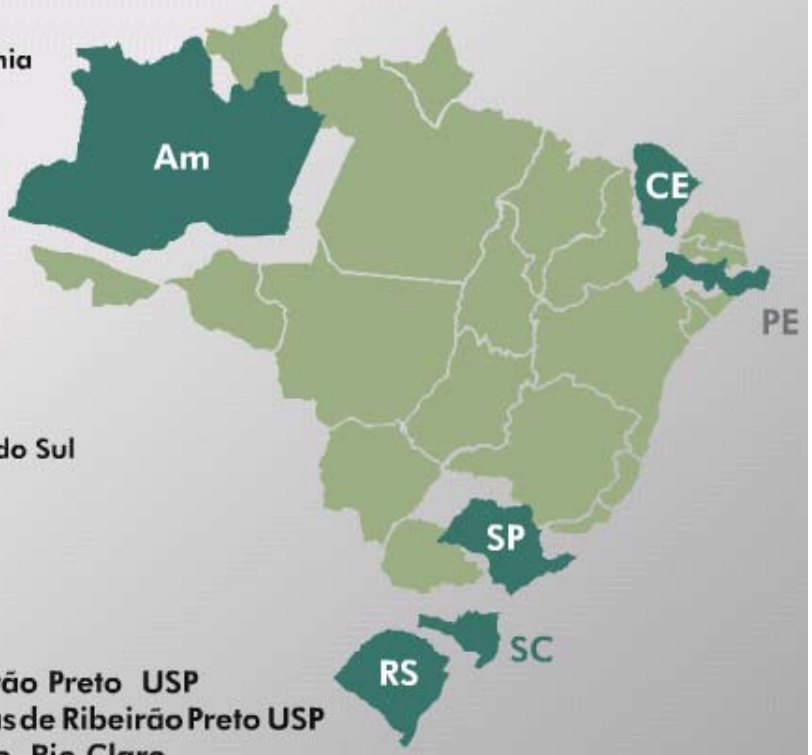
Ceará
UFCE Universidade Federal do Ceará

Pernambuco
UFPE Universidade Federal de Pernambuco

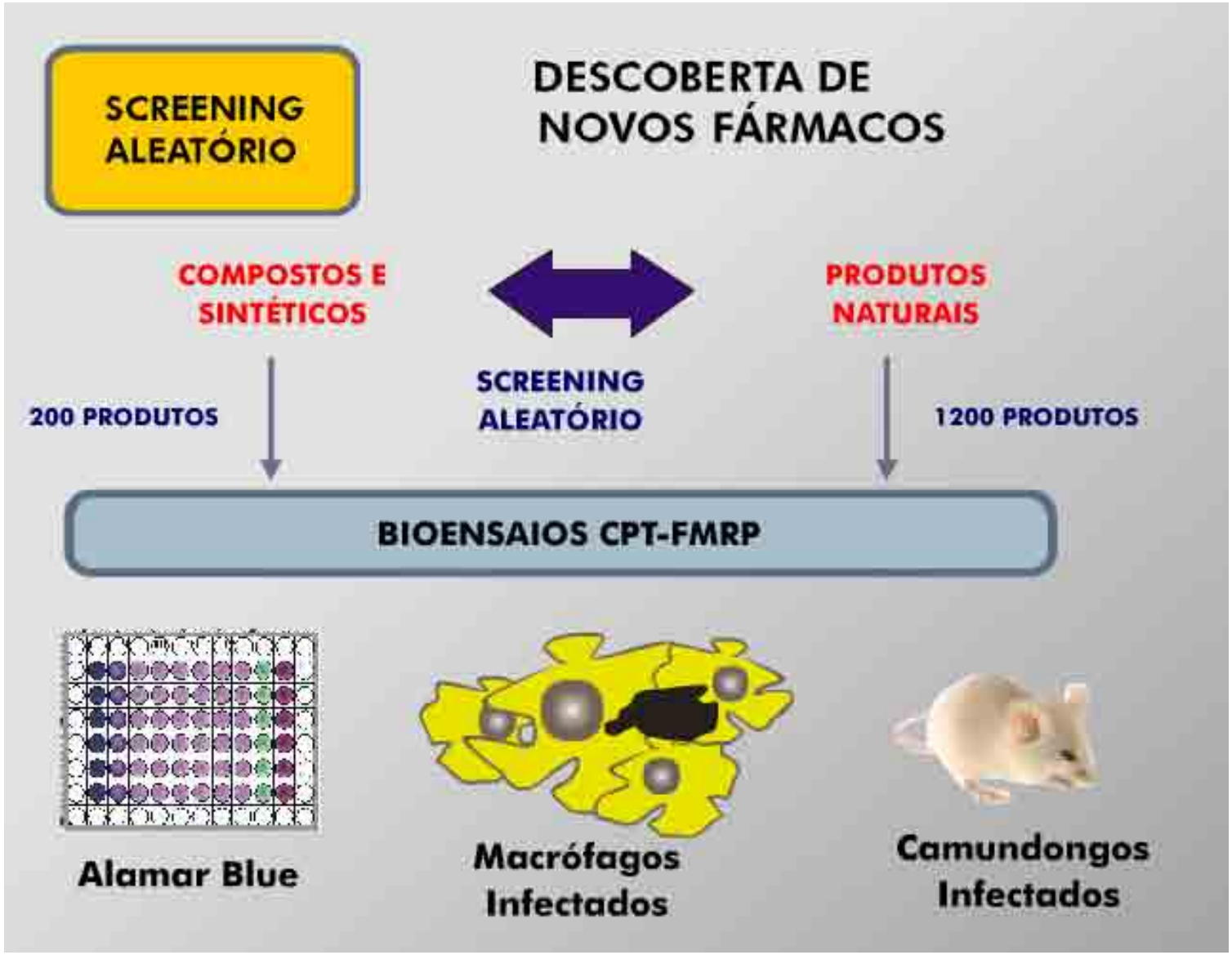
Rio Grande do Sul
PUC/RS – Pontifícia Universidade Católica RS
IB/UFRGS Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Santa Catarina
UFSC Universidade Federal de Santa Catarina

São Paulo
FMRP-USP Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP
FCFRP Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto USP
UNESP Universidade Estadual de São Paulo Rio Claro
UNESP Universidade Estadual de São Paulo São José do Rio Preto
UNICAMP Universidade de Campinas
UFSC Universidade Federal de São Carlos
IQUSP Instituto de Química da USP
IB - Instituto Butantan

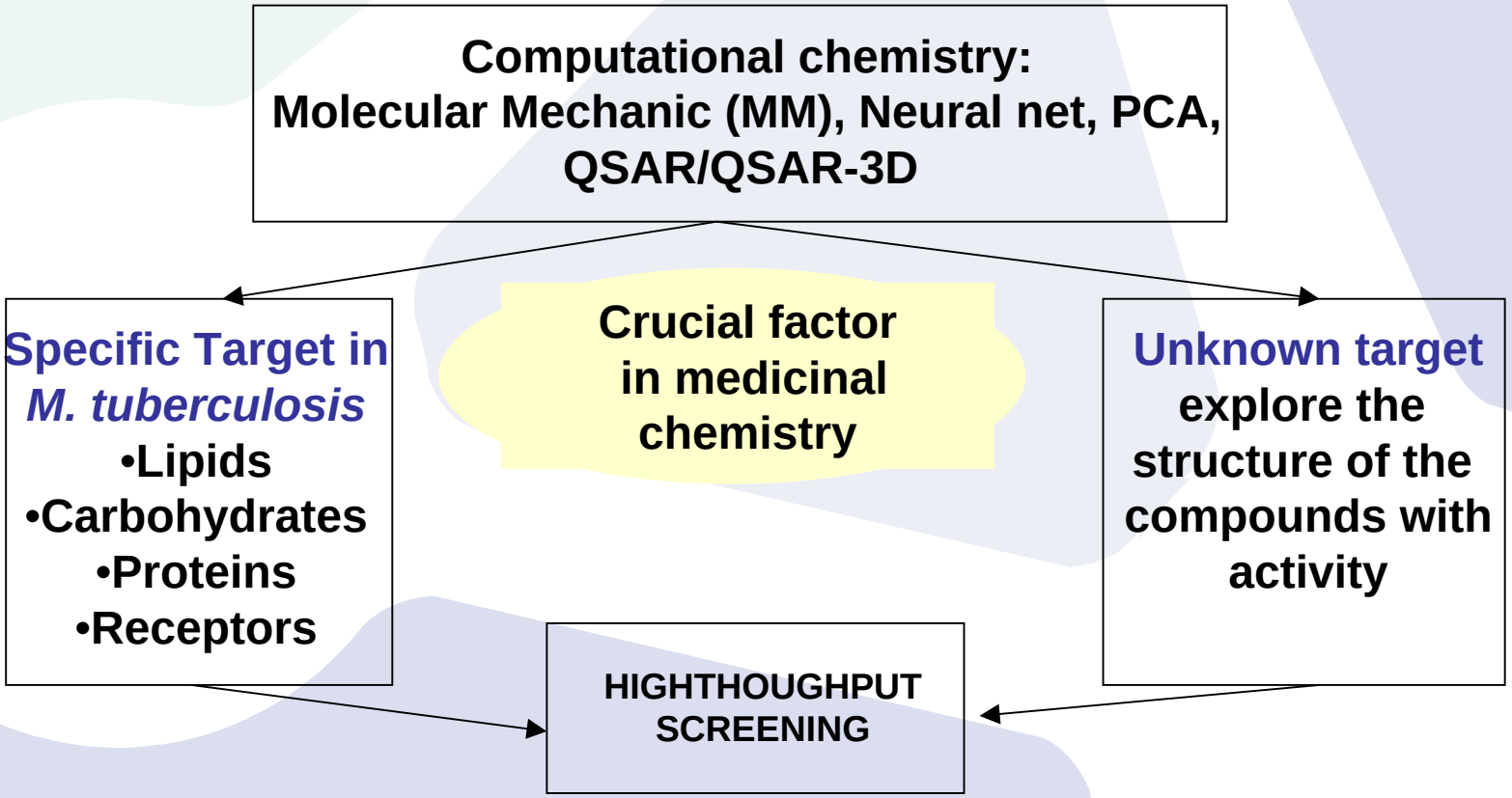


Discovery of New anti-TB compounds using screening strategy



DRUG DISCOVERY

Rational design



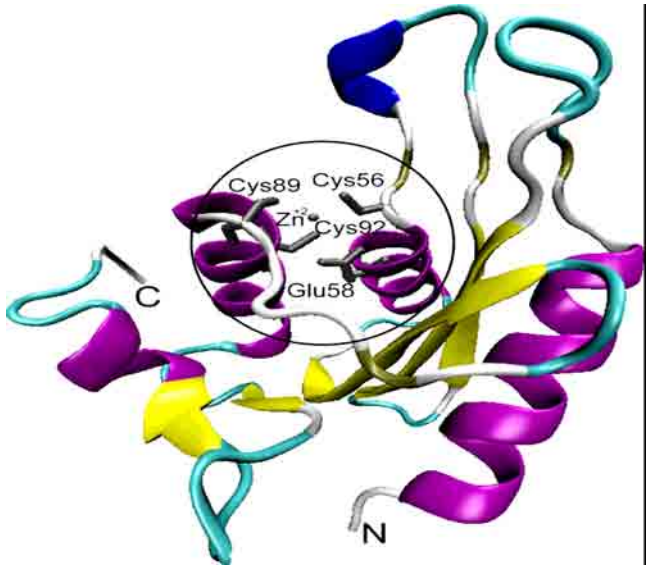
NOVAS DROGAS

•Realizados depósitos atômicos junto ao banco de dados de estruturas de proteínas, *Protein Data Bank* (PDB), com os seguintes códigos de acesso: **3IJF**, **3LQO**, **3LQP**, **3LQT** e **3IOM**.

•Aperfeiçoamento das condições experimentais para o escalonamento da síntese do **IQG607 e IQG639**

•A elucidação da estrutura da citidina deaminase, importante para o estudo de *screening* virtual, visto que esta enzima é um alvo em potencial para desenho de drogas anti-tuberculose.

.



Estrutura da citidina deaminase de *M. tuberculosis* resolvida a 1.99 Å de resolução, onde vemos o bolsão de ligação do zinco. Código PDB: 1IJF. (Sánchez-Quitian et al., 2010).



Diagnosis

Institutions involved in the Diagnostic area

Amazonas
INPA Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia
UFAM – Universidade Federal do Amazonas

Espírito Santo
NDI/UFES – Universidade Federal do Espírito Santo

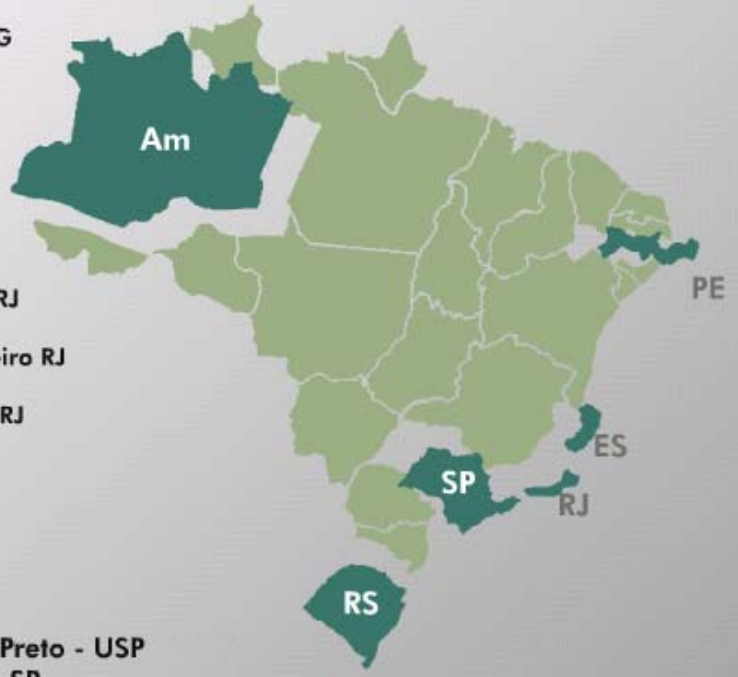
Minas Gerais
UFMG/MG – Universidade Federal de Minas Gerais MG

Pernambuco
UFPE/PE – Universidade Federal de Pernambuco
CpqAM-FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz PE

Rio de Janeiro
IOC/FIOCRUZ – Instituto Oswaldo Cruz RJ
UGF/RJ – Universidade Gama Filho RJ
NESC/UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro RJ
IDT/UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro
FAC FARMACIA – Universidade Federal do Rio de Janeiro RJ
IM/UFRJ Instituto de Microbiologia RJ
IBCCF/UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro RJ

Rio Grande do Sul
PUC/RS – Pontifícia Universidade Católica RS
CDCT/FEPPS/RS
UFRS – Universidade Federal do Rio grande do Sul RS

São Paulo
FMRP/USP – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
CRT-AIDS/SES/SP – Secretaria Estadual de Saúde SP
IAL/SES/SP – Secretaria Estadual de Saúde SP
IEER/SES/SP – Secretaria Estadual de Saúde SP



Sub-Área Biologia Molecular

- **Fase II – Validação inter-laboratorial de kits produzidos pela empresa Ampligenix Biotecnologia de Minas Gerais**

- Aprovados pela Anvisa – controle de qualidade produção

Sub-Área Biologia Molecular

- **Fase II – Validação interlaboratorial de kits DETECT-TB produzidos pela empresa Ampligenix Biotecnologia de Minas Gerais**



***kit* Detect-TB-** Sistema para a detecção de DNA genômico do complexo *Mycobacterium tuberculosis*.

Sub-Área Biologia Molecular

Fase II – Validação interlaboratorial

- **Laboratório de Biologia Molecular do IMIP (Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira) em Recife, PE. O laboratório onde foi executada a metodologia.**

	Diagnóstico Tradicional	Detect-TB	Incoerentes
Amostras Positivas	**16**	**16**	
Baciloscopia positiva + Cultura positiva	**7**	**7**	**-**
Baciloscopia negativa + Cultura positiva	**9**	**9**	**-**
			-
Amostras Negativas	**113**	**100**	**13**

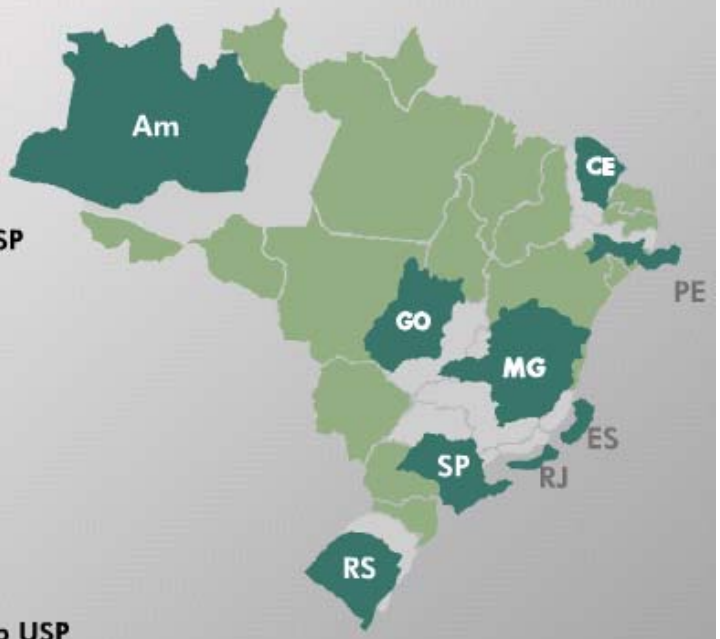


Clinical
Operational

Institutions involved in the Operational Clinical area

São Paulo

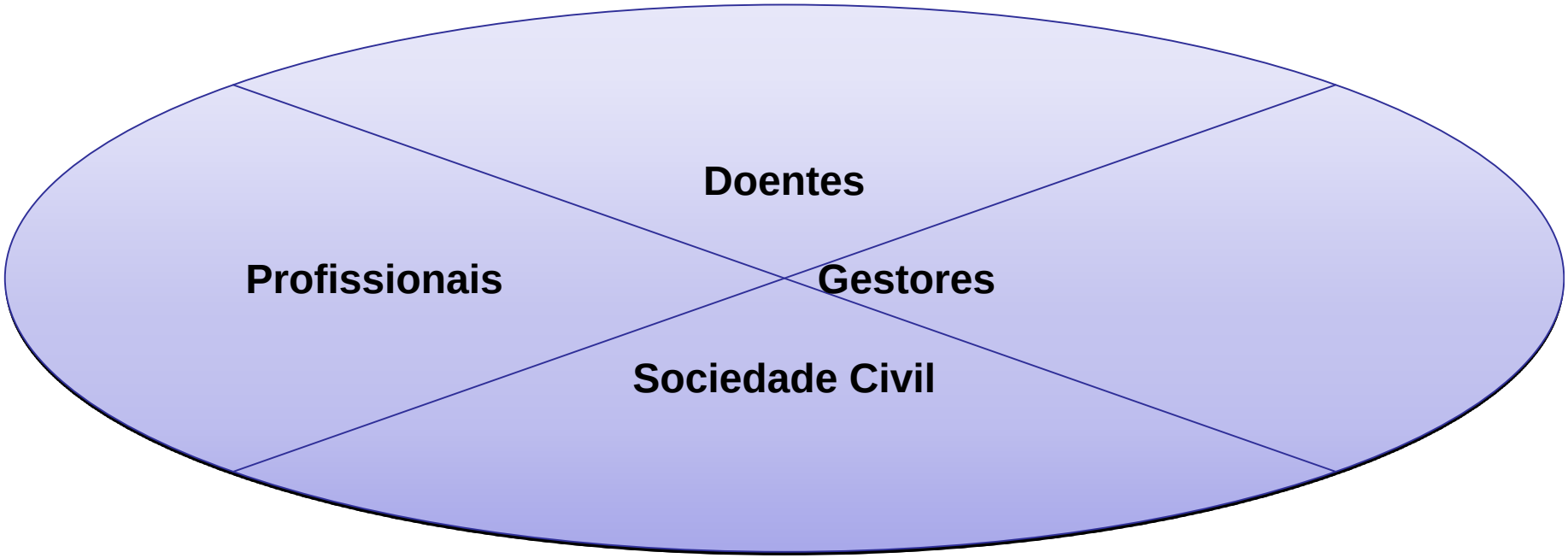
FMRP-USP Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP
CRT/AIDS SP Centro de Treinamento
HCFMRP-USP Hospital das Clínicas da FMRP-USP
EPM-UNIFESP Universidade Federal de São Paulo
FM-USP Faculdade de Medicina da USP
FSP-USP Faculdade de Saúde Pública da USP
SMS-SP Secretaria Municipal de Saúde São Paulo
INSTITUTO DA CRIANÇA-USP
EERP-USP Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto USP
UNICAMP
EEFM-SJ.R.PRETO
EE-USP Escola de Enfermagem da USP
FMB-UNESP Faculdade de Medicina de Botucatu
ICF-SP Instituto Clemente Ferreira
HSP-SP Hospital do Servidor Público SP
FELASP Federação das ligas Anti-Tuberculose SP
SES-SP Secretaria Estadual de Saúde SP
FM-PUC SOROCABA
FM-UNICAMP Fac. Medicina da UNICAMP
I. ADOLFO LUTZ-SP
FFRP-USP Faculdade de Filososfia de Ribeirão Preto USP



Goias

UFGO Universidade Federal de Goiânia
SES-GO Secretaria Estadual de Saúde de Goiás

Avaliação dos serviços de saúde



Política de Saúde/Gestão do Sistema

Organização/Gestão dos serviços de saúde

Gestão do cuidado individual e coletivo

Desempenho dos serviços de saúde para o acesso ao diagnóstico da tuberculose

MULTICENTRICO

- *Uberaba-UFMG*
- *Pelotas – UPE RS*
- *Foz do Iguaçu – UE PR*
- *Ribeirão Preto –USP SP*
- *São José do Rio Preto – SP*
- *Rio de Janeiro – RJ UNIRIO*
- *Vitória – UFES*
- *Feira de Santana – UEBA*
- *João Pessoa – UFPB*



CNPq

FAPESP

CNPq
REBRATS

MS/FIOCRUZ

REDE-TB

REDE-TB

Rede´s Mission

Support

Participants

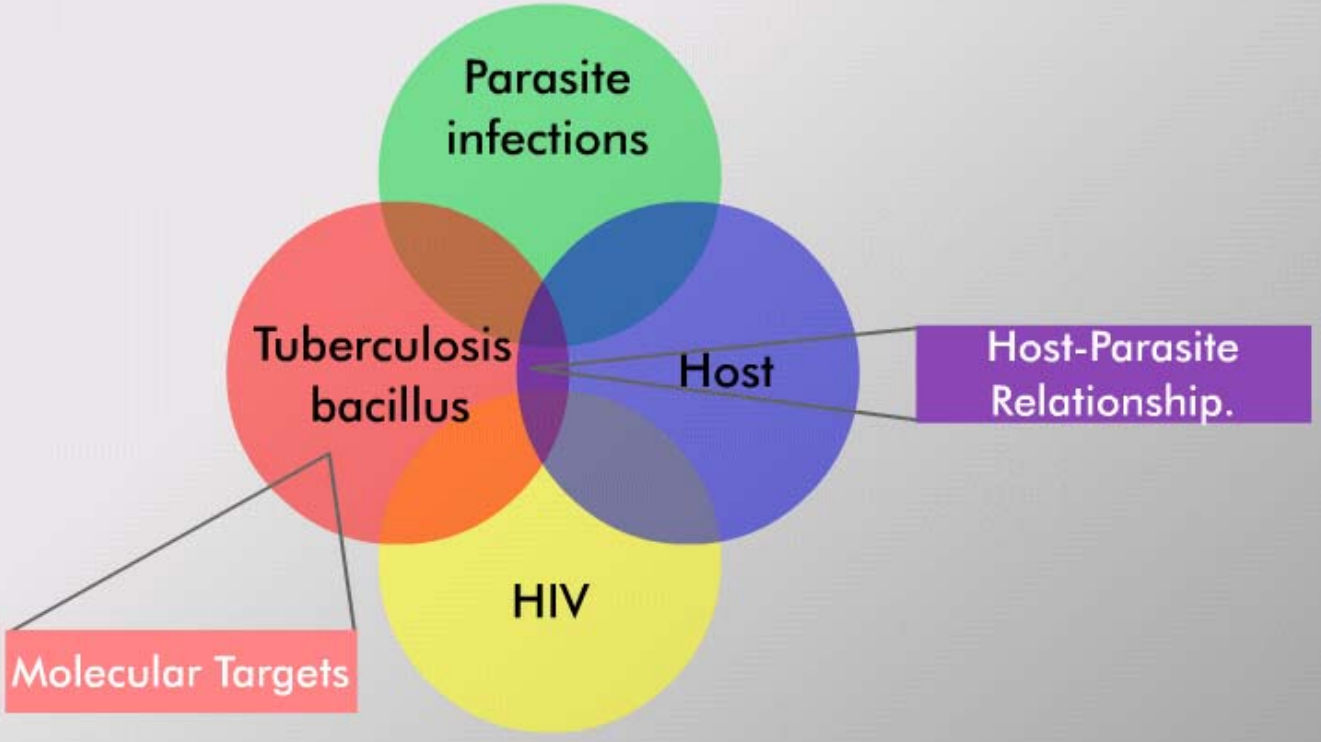
Infrastructure

AREA



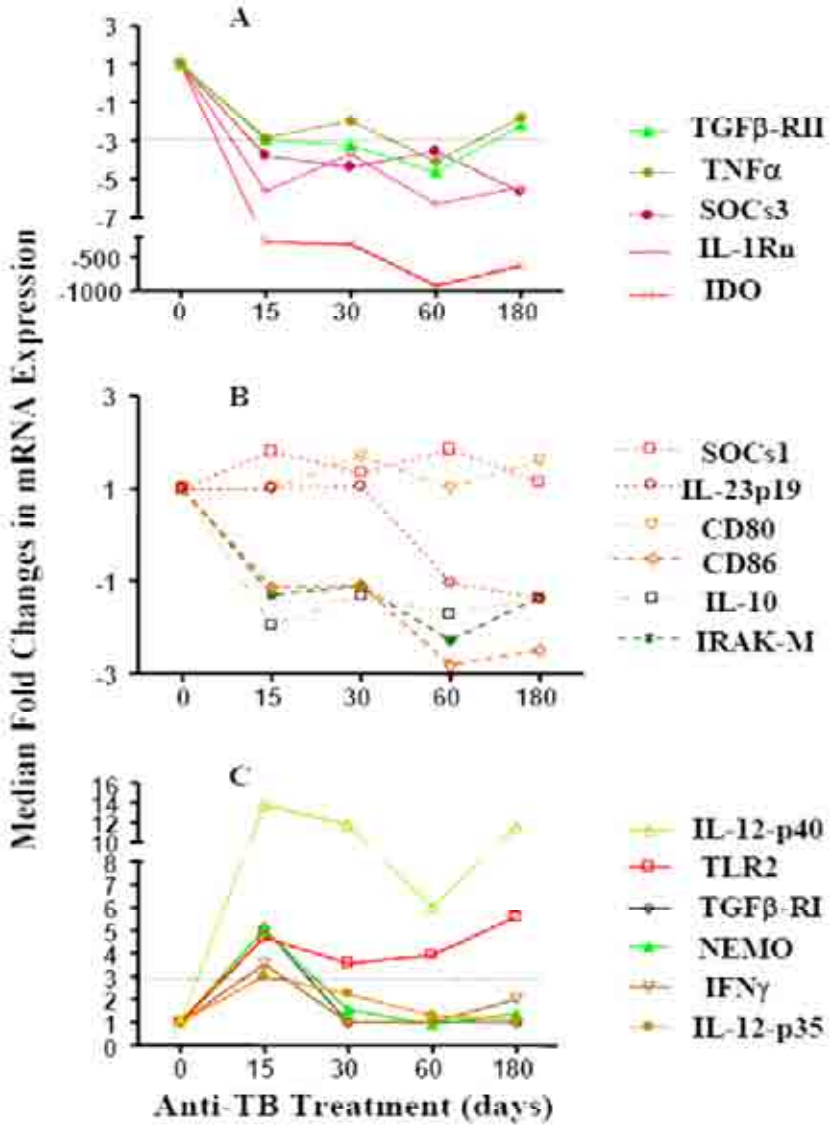
Basic Research

The bacillus study and the host-parasite relationship have allowed the discovery of molecular targets for vaccines, medicines and diagnosis tests.



To Identify biomarkers of disseminated TB, failure to anti-TB treatment and high rate of relapse

Figure 3. Changes in Gene Expression of TB Cases in Response to Treatment.



Despite the high levels of Th1-type mediators, immune activation is rendered ineffectual by high levels of intracellular (SOCS family members) and extracellular (TGF-β RII) suppressive mediators.

The marked elevation of suppressive mediators supports the hypothesis that *M.tb* actively promotes these modulators to counteract Th1-type and innate immunity as an immunopathological strategy

Almeida A et al. J Immunol. 1;183(1):718-31. 2009

Conclusions

- IL-10 and IFN-gamma were both present in the lungs of TB patients at all time points;

- Pattern 1 had increased levels of IL-10 and was strongly associated with recurrent episodes of TB;

- High levels of IL-10 at the end of the treatment could be a marker for TB recurrence.

Nutrigenomic

Rationale: culture conversion at 8 week (sterilizing marker) associated with low relapse and higher cure rates

The main outcome: identify biomarkers associated with no culture conversion at 8th week

Cohort of Pulmonary TB cases admitted in two hospitals in Rio de Janeiro: Preliminary results in 98 cases

AFB, culture, ChestXray, nutritional, imunologic results evalauted Time zero, 30 days and 60 days

Variables	No culture conversion at 8th week	With culture convesion at 8th week	p value
Age / year (median)	37,5 (20-53)	40 (18 a 60)	0,46
Sex (n)	Female : 20 / Male :40	Female: 8 / Male:28	0,52
Smoking (n)	Yes : 50 / No: 10	Yes: 32 / No: 4	0,69
Previous anti=TB treat (n=92)	No: 38 / Yes:2	No: 20 / Yes:12	0,95
Alcoholism (n)	Yes: 44 / No: 16	Yes: 22 / No: ‘4	0,37
Drug abuser (n)	Yes: 22 / No: 38	Yes: 16 / No: 20	0,59
Protein C reactive (median)	2,48 (0,08 - 15,10) MG/dL	1,51 (0,08 - 7,86) mg/dL	0,4
CD4	852,5 (174 - 1299)	771 (228-1512)	0,67
Albumin	4,2 (3,3 - 5)	4,05 (2,80 - 4,70)	0,5
Hemoglobin	12 (1 - 17,30)	13 (8,4-17,20)	0,18
Iron (median)	1,78(1,25-3,19)	2,38 (1,65-4,88)	**0,05**
Zinc (mediana)	0,62 (0,34-0,97)	0,62 (0,33-1,18)	0,41
IMC (p/h2)	13,87 (12,92 -30,44)	19,63 (16,13-26,10)	**0,06**
AMB (mediana)	27,64 (9,19-55,09)	28,21 (14,19-44-54)	0,56

Comments

No culture conversion at 8th week of anti-TB treatment was associated with

a)Higher level of Reactive Protein C (inflammatory response)
b)Lower level of transferrine
c)Lower muscular circumference of the arm (MCA)

High prevalence of TNF alfa polymorphisms (4 times higher than that observed in TB cases attended in a Teaching Hospital)

Immunogenetic

Contacts of Pulmonary TB cases: Preliminary results

Retrospective Cohort of 525 contacts
Median follow-up was 52.8 months.

Role of different polymorphisms on TB disease / TB infection

- IL-4, IL-12, **TNF-α**, IFN-γ, NRAMP1, IL-10 e TGF-β,
- vitamin D receptor
- lectins **TLR-2, TLR-4**, TLR-5, TLR-9, MBL
- Nod2/Card15,
- IRAK-M, SOCS1/3,
- CTLA-4, MCP1

Contacts of Pulmonary TB cases: Preliminary results

Cohort of 525 contacts / Median follow-up was 52.8 months.

Positive TST, TST conversion and TB disease among Close contacts

Variable	Frequency
Final Positive TST (1)	
Yes	273 (64.7%)
No	149 (35.3%)
TST conversion (2)	
Yes	25 (13.9%)
No	154 (87.0%)
TB Disease (3)	
Yes	44 (8.4%)
No	317 (87.8%)

n= (1) 422; (2) 177; (3) 361; TST: tuberculin skin test

TB disease was evaluated among those with at least 12 months of follow-up

Projects carried out by Genetic and Molecular Biology Laboratory Group at Tuberculosis Academic Program / Medical School– Federal University of Rio de Janeiro

TLR4, TLR-2, IFN-γ, IL-1 and TNF-α polymorphisms and susceptibility to *M. tuberculosis* infection and disease

Methods:

1. Close contacts prospectively followed for at least 24 months.

2. TST conversion was defined as a ≥10mm increase in induration compared to a two-step baseline TST.

3. The association of the five above SNPs plus other contact and index-case phenotypic factors with TST conversion and active TB was evaluated in 369 adult (≥15 years) close contacts of 177 pulmonary TB index cases in Rio de Janeiro.

4. tested through the adjusted relative risk (aRR) and its 95% confidence interval.

Study 1

Results: Cohort analysis of close contacts

- **Initial positive TST was associated with cavity on Chest X ray of index cases**

- **TST conversion was associated with TNF-alfa and TLR-2 polymorphism**

- **TB disease was associated with TNF-alfa and TLR-2 polymorphisms and initial positive TST and TB in the past**

Study 2

TNF-α, IFN-γ, IL-10 and TLR4 polymorphisms and susceptibility to severe active TB

Type of Study: Observational study carried out in a Teaching Hospital pursuing the analysis of factors associated with severe TB

Population study: 324 patients included in University Hospital - UFRJ

Criteria:
Non Severe TB : only Pulmonary Disease, uni or bilateral, with or without cavity

Severe TB :

a) Diffuse Pulmonary lesion
b) Disseminated Disease (patient with TB in more than one organ or system, (pulmonary associated with another extra pulmonary site, except pleural)
c) Involvement in more than two non contiguous extra-pulmonary sites
d) meningitis

Results: Longitudinal study of active cases

Severe TB was associated with

a) INF gama polymorphisms and

b) co-infection with HIV

Pharmacogenomic

Genetic profile of the Arylamine N-Acetyltransferase 2 coding gene among individuals from two different regions of Brazil

- Arylamine N-acetyltranferase 2 is the main enzyme responsible for the isoniazid metabolization into hepatotoxic intermediates and the degree of hepatotoxicity severity have been attributed to genetic variability in the *NAT2* gene.

- Evaluation in 202 brazilian subjects was carried out, upon allele and genotype analysis, the most frequent *NAT2* alleles were respectively *NAT2*5B* (33%), *NAT2*6A* (26%) and *NAT2*4* (20%) being *NAT2*5/*5* the more prevalent genotype (31.7%).

Genotype characterization of *NAT2* gene and preliminary determination of acetylation status in 202 Brazilians subjects from two different regions.

Cluster designation	**Total**		**Rio de Janeiro**		**Goiás**		***p* value**
	n	**%**	**n**	**%**	**N**	**%**	
Fast acetylation	27	**13.4**	16	**10.9**	11	**19.6**	**0.002**
Intermediate acetylation	76	**37.6**	62	**42.5**	14	**25**	**0.37**
Slow acetylation	99	**49.0**	**68**	**46.6**	31	**55.4**	0,003
TOTAL	**202**	**100**	**146**	**100**	**56**	**100**	

Teixeira RLF, et al Mutat Res. 2007 Nov 1;624(1-2):31-40

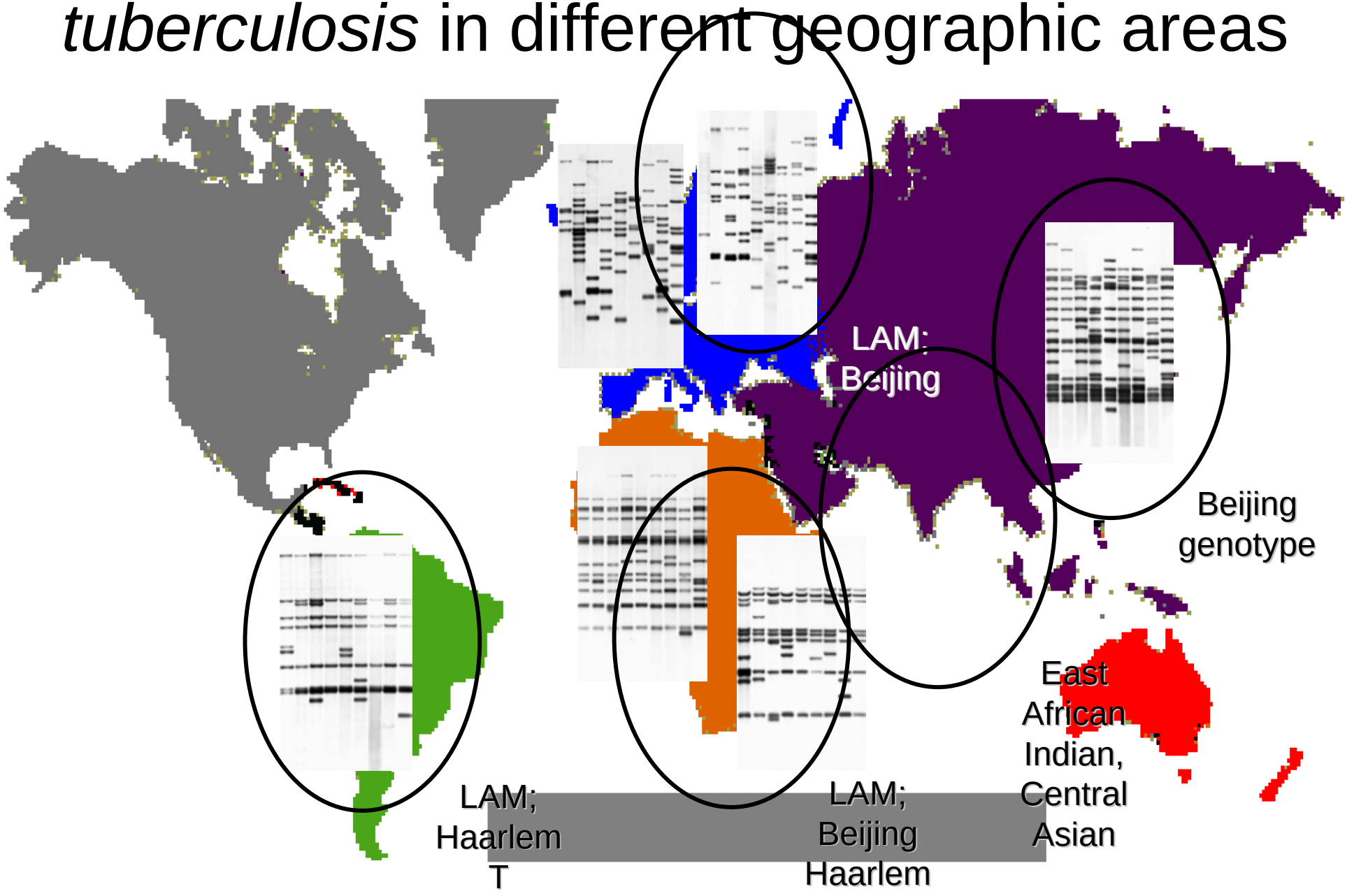
Additional steps

Evaluate the impact of immune host response in the occurrence of

a) Non-response to anti-TB treatment or higher relapse rates

d) Drug interaction – adverse reaction (hepatitis)

The population structure of *Mycobacterium tuberculosis* in different geographic areas



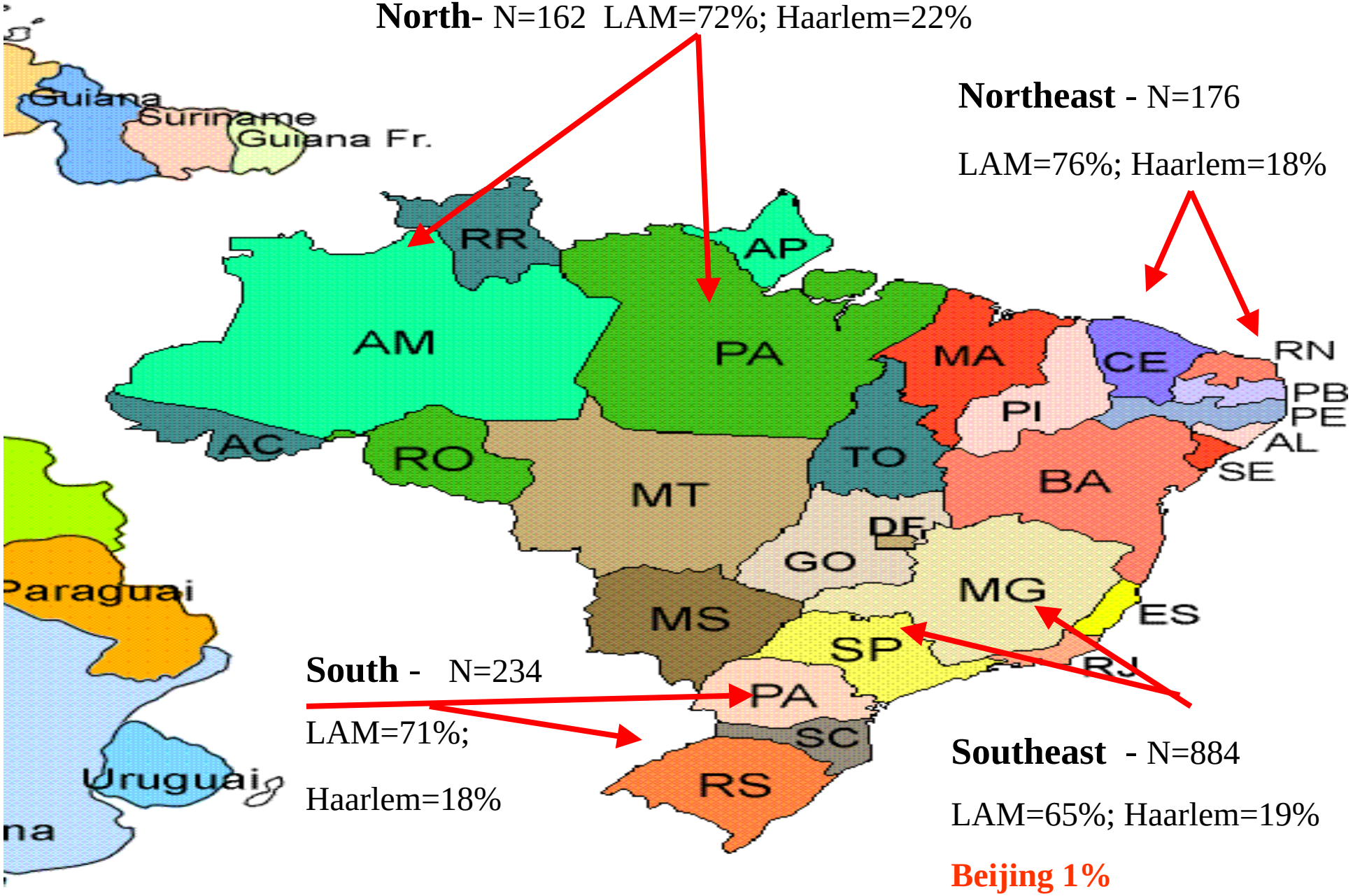
TOTAL 1456 MTB STRAINS



North- N=162 LAM=72%; Haarlem=22%

Northeast - N=176

LAM=76%; Haarlem=18%



South - N=234

LAM=71%;

Haarlem=18%

Southeast - N=884

LAM=65%; Haarlem=19%

Beijing 1%

Close contacts of MDR and DR TB cases

Index case	Contacts	TST+	active TB
TB-MDR: 26	133	59 (44%)	6 (4%)
TB-DS: 52	231	86 (37%)	11 (4%)

Teixeira L, IJTLD 5(4):321–328, 2001

RFLP – isolados de Mtb idênticos entre casos índices e seus contatos

Index case	Total of index cases	Active TB among contacts/ total of contacts	MIC	KatG 315 mutation
MDR-TB group	10			
Haarlem Yes No	 4 6	 5/15 (33,3%) 3/39 (7,7%)	 4,0-8,0 4,0-16,0	 Sim Sim
Drug sensitive Group	13			
Haarlem Yes No	 2 11	 4/9 (44,4%) 7/56 (12,5%)	 <0,2 <0,2	 Não Não

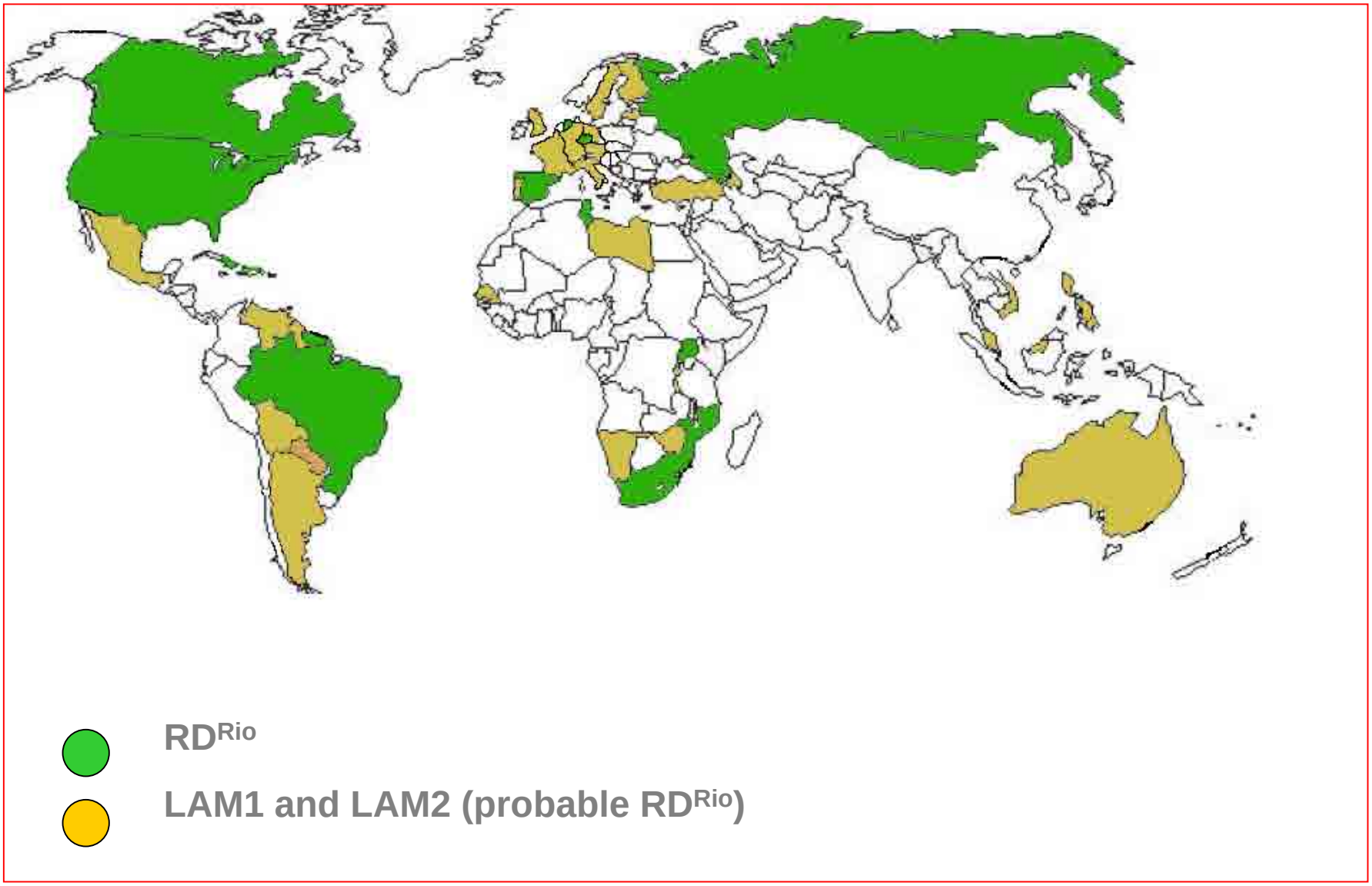
MDR: multidrug resistant

Animal model – under analysis

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Dec. 2007, p. 3891–3902 Vol. 45, No. 12
0095-1137/07/$08.00+0 doi:10.1128/JCM.01394-07
Copyright © 2007, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Discovery of a Novel *Mycobacterium tuberculosis* Lineage That Is a Major Cause of Tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil[▽]†

Luiz Claudio Oliveira Lazzarini,[1,2]‡ Richard C. Huard,[1]‡§ Neio L. Boechat,[2] Harrison M. Gomes,[3] Maranibia C. Oelemann,[3] Natalia Kurepina,[4] Elena Shashkina,[4] Fernanda C. Q. Mello,[2] Andrea L. Gibson,[1] Milena J. Virginio,[3] Ana Grazia Marsico,[2] W. Ray Butler,[5] Barry N. Kreiswirth,[4] Philip N. Suffys,[3] Jose Roberto Lapa e Silva,[1,2] and John L. Ho[1]*


RD^Rio
LAM1 and LAM2 (probable RD^Rio)

Clinical and Epi data
Logistic regression analysis

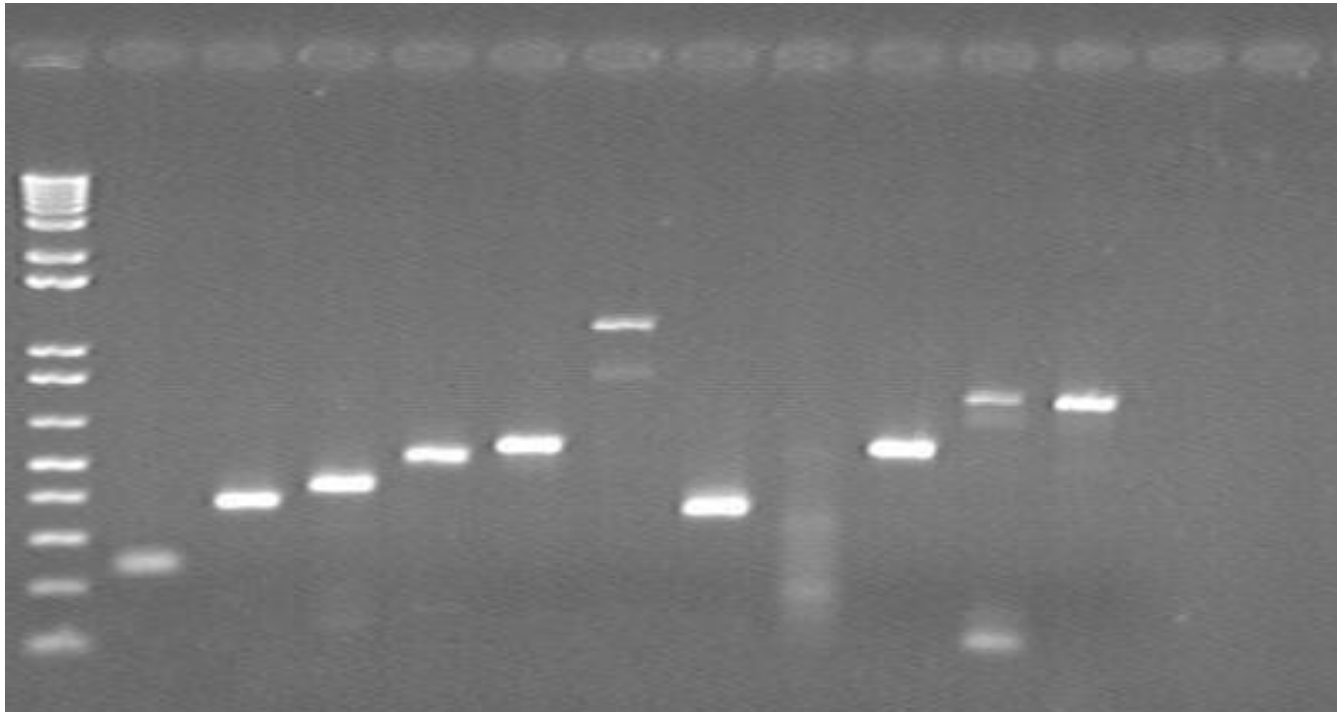
Patient characteristic	OR (95% CI)	*P*
Age	0.99 (0.96–1.01)	0.32
Male gender	1.25 (0.49–3.19)	0.64
HIV positive	0.56 (0.15–1.96)	0.36
Presence of AFB in sputum	0.41 (0.13–1.33)	0.14
Resistance to at least one TB drug	0.73 (0.26–2.03)	0.54
City of residence Belo Horizonte	4.05 (1.4–11.6)	0.009
Cough	1.24 (0.06–25.2)	0.89
Sputum production	0.31 (0.01–7.0)	0.46
Cavity on CXR	8.97 (1.52–53.0)	0.016

PPD COM PROTEÍNAS RECOMBINANTES DE *M. TUBERCULOSIS* PARA AUXÍLIO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE

Novo PPD

Vanete Thomaz Soccol
Marcelo Malaghini
Christian Probst
Marco Kruger
Carlos Ricardo Soccol

CLONAGEM, POR PCR DE DAS SEQUÊNCIAS DAS 10 PROTEÍNAS IMUNOGÊNICAS SELECIONADAS



Reação de enduração, produzida no local de aplicação de antígeno de *M. tuberculosis.* Os assinalamentos feitos com caneta para retropojetor no centro e ao redor do eritema

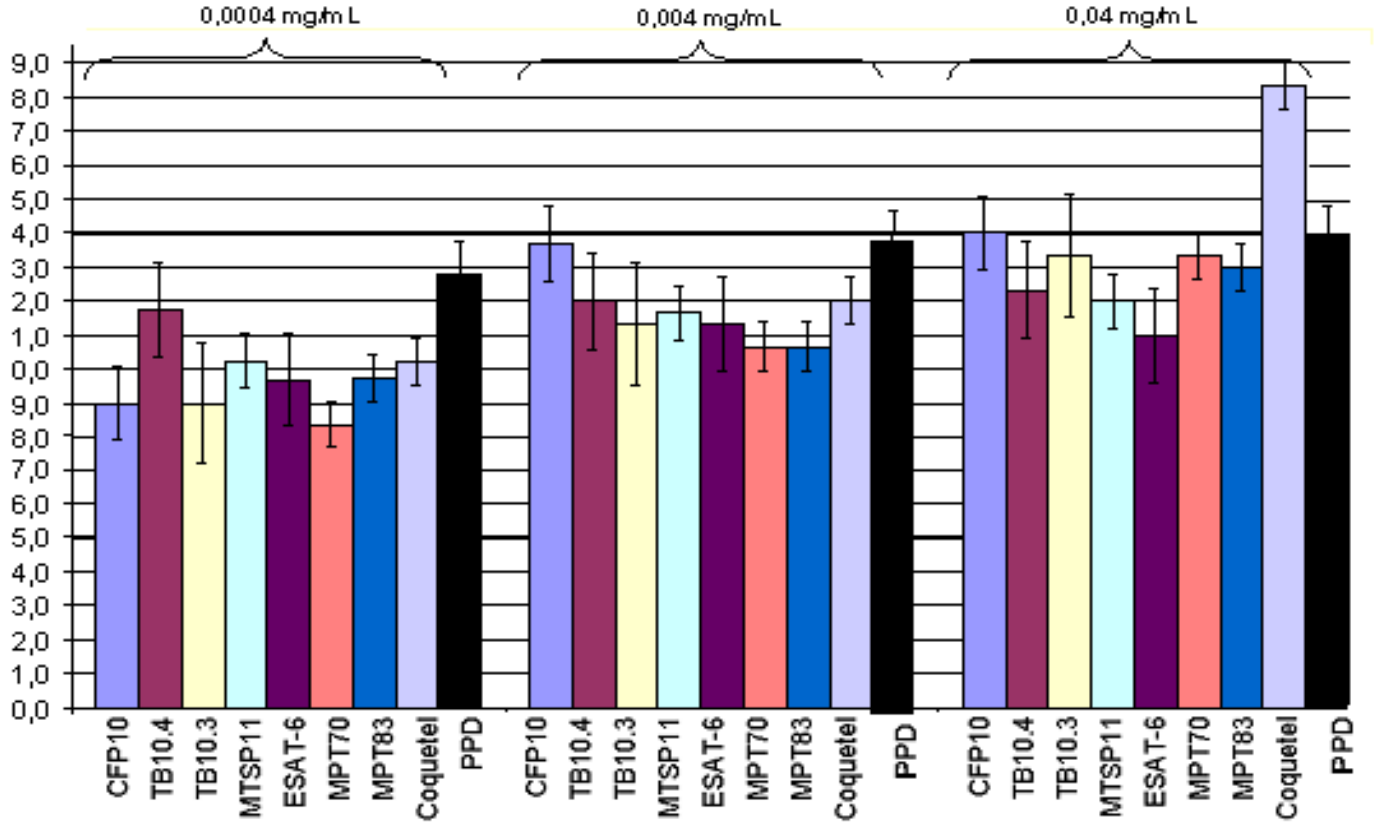


1- controle negativo

2-PPD RT23

3- Coquetel de Proteínas

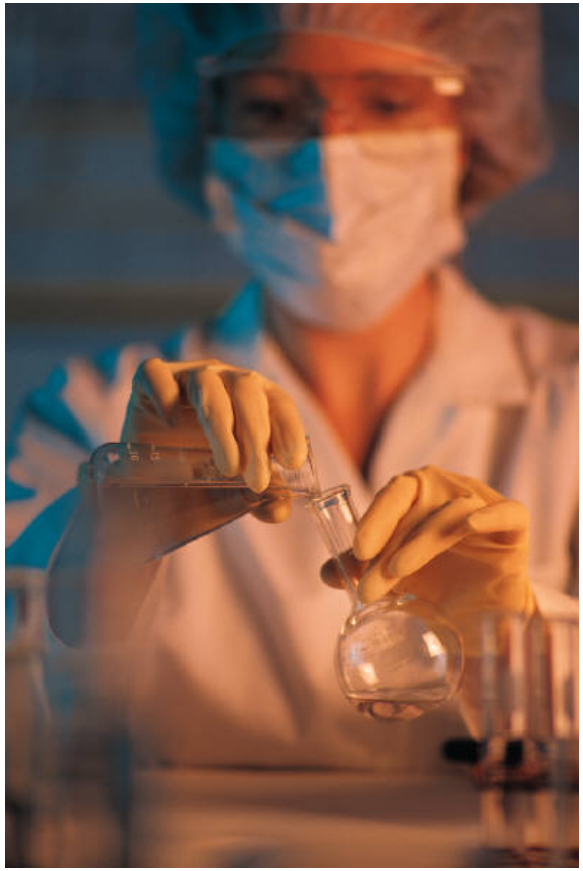
Diâmetro médio de enduração e desvio padrão do PPD referência e PPD de proteínas recombinantes em diferentes concentrações em cobaios *C. porcellus* previamente sensibilizados com *M. tuberculosis*



Tópicos

- sub-área Imunosorologia
  - UFGO (Profa Ana Paula Kipnis)
- Resultados preliminares
- Perspectivas:

Tuberculose humana



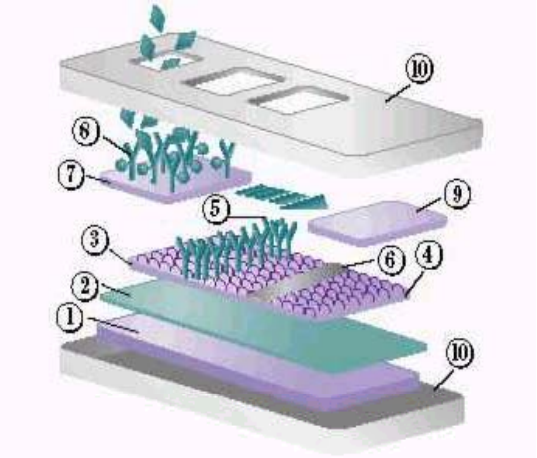
- 1. Antígenos reconhecidos na doença pulmonar ativa.
- 2. Antígenos reconhecidos na latencia.
- 3. Antígenos reconhecidos na fase crônica.

1. Araujo-Filh,et al, 2008. Braz J Infect Dis.
2. Araujo-Filho, et al, 2008. Tuberculosis
3. Araujo-Filho, et al, 2008. Braz J Infect Dis.
4. Almeida, et 2008. Clin Vaccine Immunol.
5. Rabahi MF,et al, 2007. BMC Infect Dis.

Perspectivas - Imunosorologia

- Identificação de proteínas recombinantes com maior acurácia no diagnóstico de TB infecção (recente versus antiga) e TB ativa

- Utilizar marcadores (moléculas fluorescentes ou radioativas, compostos corados, cromogênicos ou enzimáticas) no teste de Fluxo Lateral, a fita interna possui todos os componentes da reação (antígenos, anticorpos e conjugados).



Amostra
① e ② Camadas de suporte
③ Membrana de nitrocelulose
④ Bloqueador
⑤ 2º Anticorpo anti-hCG
⑥ Linha controle do teste
⑦ Suporte do conjugado
⑧ Conjugado (1º anticorpo anti-hCG marcado)
⑨ Papel de filtro
⑩ Suporte plástico

Figura esquemática dos componentes do produto do Teste de Fluxo Lateral.
Legenda da figura: ◆Amostra ① e ② Camadas de Suporte ③ Membrana de Nitrocelulose ④ Bloqueador Y- ⑤ 2º Anticorpo Anti-hCG ⑥ Linha Controle do Teste ⑦ Suporte do Conjugado, Y ⑧ Conjugado (1 º primeiro anticorpo anti-hCG marcado) ⑨Papel Filtro ⑩ Suporte Plástico

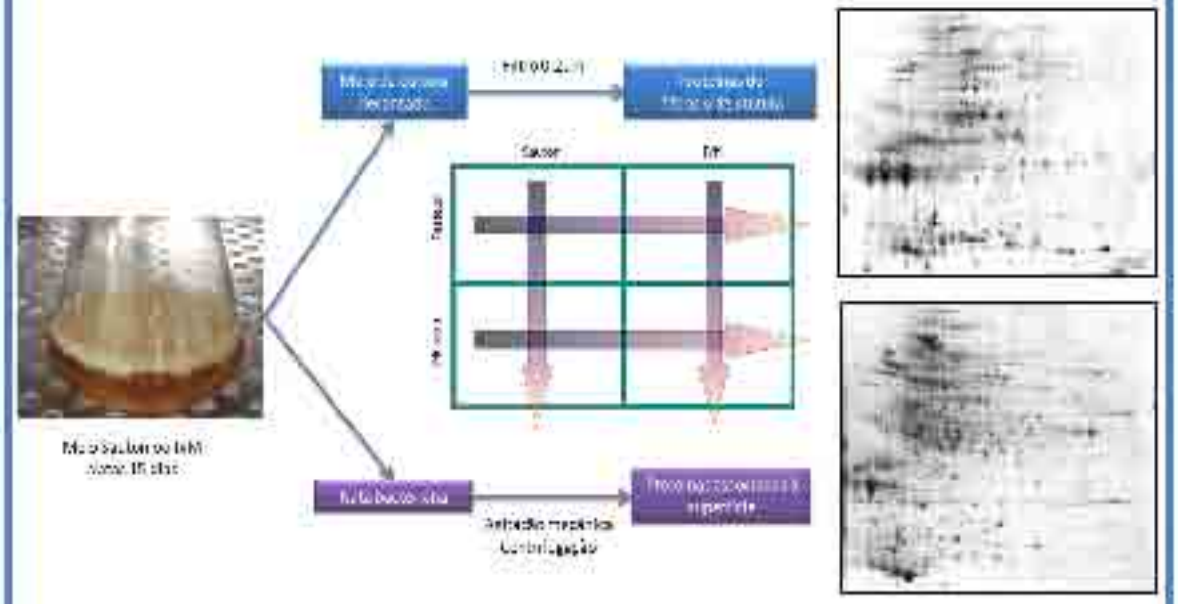
Tópicos

- Sub-área Imunosorologia [PLATAFORMA PROTEÔMICA]
    - Fiocruz (Dra Leila Mendonça Lima)
- Resultados preliminares
- Perspectivas:

Busca por novos antígenos:

Laboratório de Genômica Funcional e Bioinformática
Instituto Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, Rio de Janeiro
Coordenadora: Leila de Mendonça Lima

1 **Mapas proteômicos:** fração de proteínas extracelulares
(filtrado de cultura e fração de superfície)



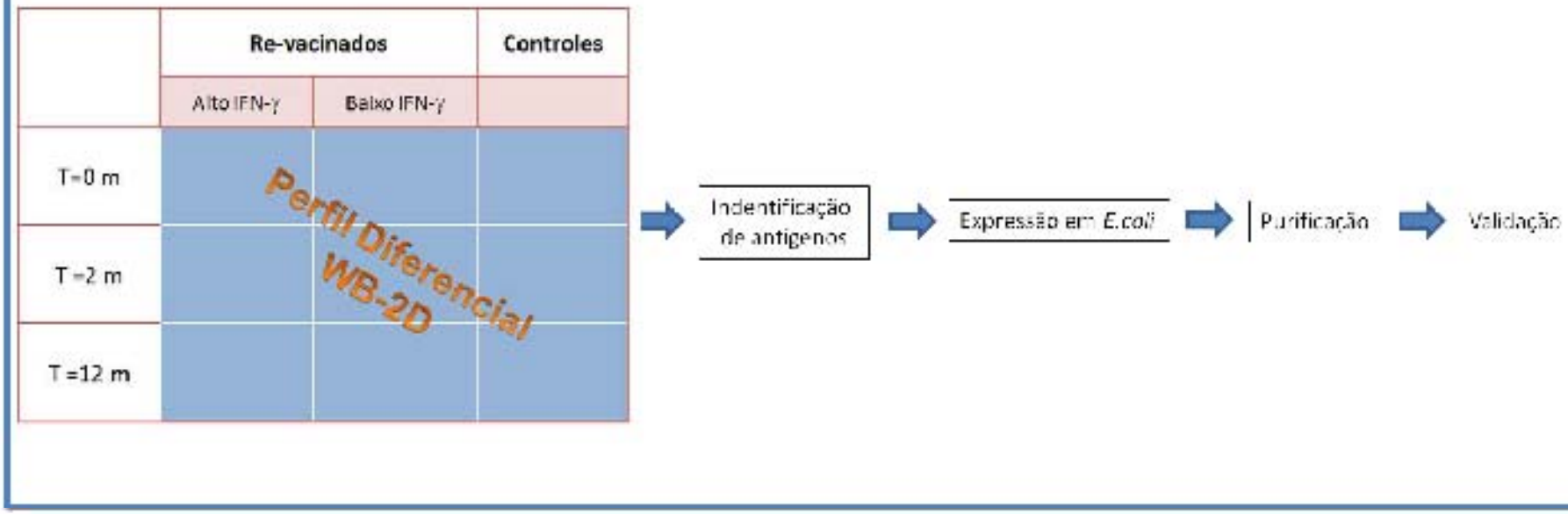
2 **Proteoma diferencial**
BCG Moreau x Pasteur
(Fração de proteínas extracelulares)

	Moreau	Pasteur
Spots gerados no total	333	369
Proteínas identificadas por espectrometria de massas	99	135
Proteínas diferenciais	14	15
• Presentes em Moreau e ausentes em Pasteur	4	1
• Ausentes em Moreau e presentes em Pasteur	1	2
• Mais expressas em Moreau do que em Pasteur	4	8
• Menos expressas em Moreau do que em Pasteur	4	4

3

Imunoproteoma:

Perfil da resposta humoral de indivíduos revacinados com BCG Moreau (antígenos extracelulares)



Equipe FIOCRUZ:

Márcia de Berredo Pinho Moreira: Projeto Pós-Doutorado (Proteoma do Filtrado de Cultura BCG Moreau)

Talita Duarte Pagani: Dissertação de Mestrado (Proteoma de Superfície BCG Moreau)

Melissa Pontes Pereira: Tese de Doutorado (Imunoproteoma); em colaboração com a Dra. Theolis Barbosa, CPqGM, FIOCRUZ, Salvador

Paloma Rezende Correa: PIBIT (Eletroforese 2DE)

Luciana Abrão Soares: Tec-Tec (Eletroforese 2DE)

Plataformas Tecnológicas PDTIS/FIOCRUZ: Eletroforese 2DE e Espectrometria de Massas

Tópicos

- sub-área Imunosorologia [PLATAFORMA LIPIDÔMICA]
  - UFRJ (Prof Walter Oeleman)
- Resultados preliminares
- Perspectivas:

Glicolipídios das cepas Pasteur e Moreau de Mycobacterium bovis BCG: avaliação e aplicação no sorodiagnóstico da tuberculose humana

- Resultados
  - Extração de lipídios totais de BCG Moreau e BCG Pasteur crescidos em Sauton, e de BCG Moreau crescido em meio IVM
  - Fracionamento dos lipídios totais com gradiente de polaridade (clorofórmio, acetona e metanol)
  - Obtenção de 44 frações distintas, 6 delas diferenciam em ELISA claramente entre *pools* TB+ e indivíduos sadios, utilizando anti-IgG
  - Avaliação destes 6 antígenos com painel de 122 soros de residentes em uma área do Rio de Janeiro, endêmica para TB (Painel I) :
    - 54 pacientes com TB /
    - 68 de indivíduos sem TB [contatos (5), asma (5), câncer de pulmão (1), TB latente (3), doença pulmonar obstrutiva crônica (13), pneumonia (6), bronquiectasia (3) e outras infecções gerais (30)]
  - Avaliação do antígeno 2 (mais promissor) com 84 soros de indivíduos atendidos no HUCFF (Painel II):
    - 71 com TB confirmado por cultura, 13 de indivíduos sadios

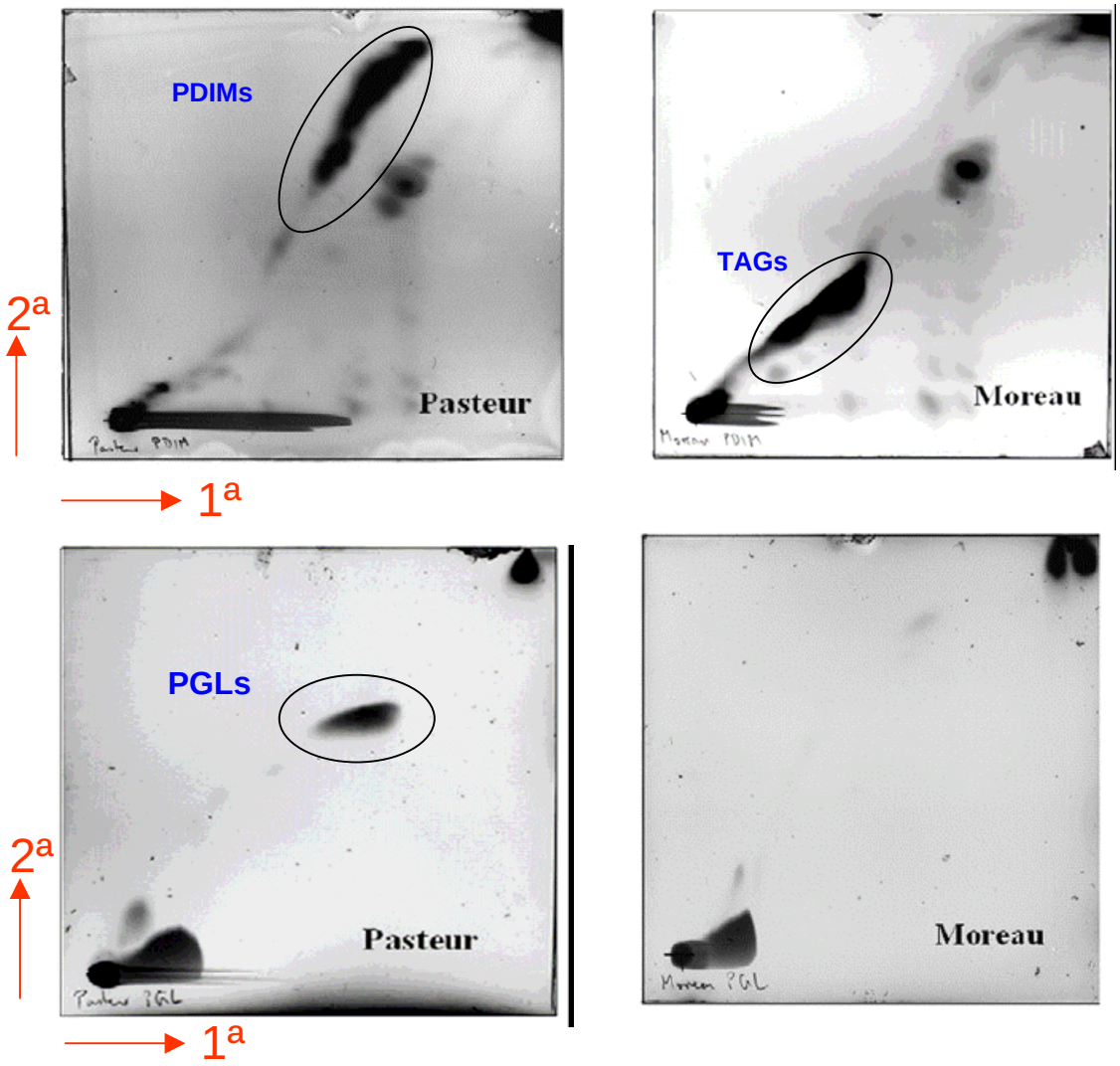
Obtenção de Lipídios Micobacterianos

- Cultivo de massa bacteriana
- *M. bovis* BCG
  - cepa Pasteur
  - cepa Moreau

- Crescimento em meio Sauton
  - Pasteur (“PS”; Leila M. Lima / IOC)
  - Moreau (“MS”; Luiz R. Castello Branco / FAP)

- Crescimento em meio IVM
  - Moreau (“MIVM”; LRCB /FAP)

Síntese diferencial de lipídios apolares em BCG



- 1ª: petroleter/etilacetato (98:2) (3×)
- 2ª: petroleter/acetona (98:2)

- 1ª: clorofôrmio/metanol (96:4)
- 2ª: tolueno/acetona (80:20)

- PDIM: ftiocerol dimicoseratos
- TAG: triacil glicerois
- PGL: Glicolipídio fenólico

Chen et al (2007), Vaccine 25:8114-8122

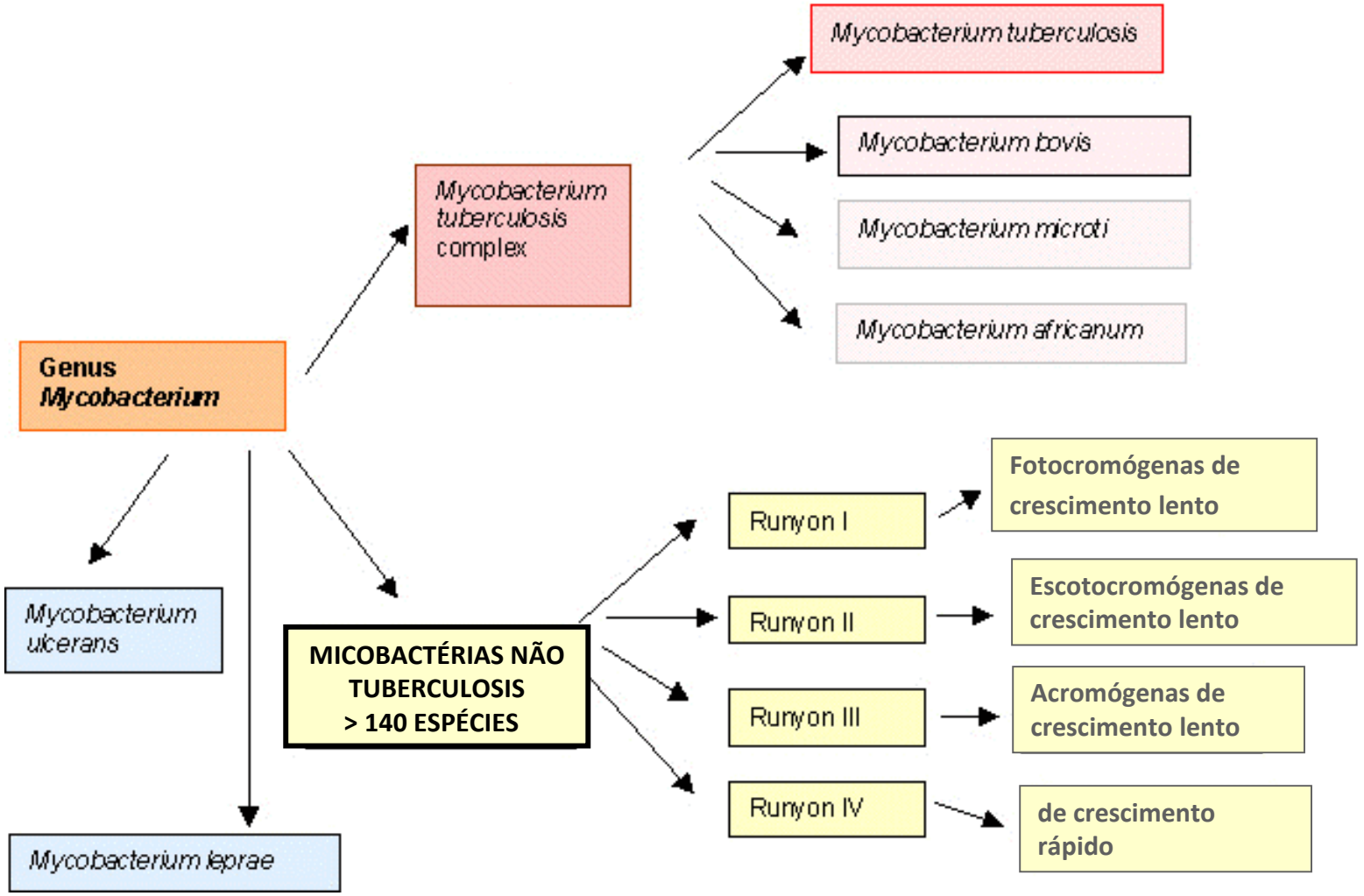
Conlusões

•Frações obtidas da extração da massa bruta e das SC de PS apresentam perfis de moléculas similares quando analisadas na TLC.

•O protocolo do ELISA *in-house* desenvolvido por nosso grupo proporciona resultados promissores para o sorodiagnóstico quando da detecção de imunoglobulina G e diluições de *pool*s de soros de 1/640; 1/1.280 e 1.2560.

•Os antígenos que obtiveram o melhor desempenho no ELISA foram os antígenos Ag 2 e 7 provenientes de MIVM-SC, e também os antígenos Ag 17, 23 e 39 provenientes de PS-SC.

REDE TB
ÁREA: MICOBACTÉRIAS E MICOBACTERIOSES



http://www.ratsteachmicro.com/Mycobacteria_notes/HCOE_CAI_Review_Notes_Mycobacteria.htm

REDE TB
ÁREA: MICOBACTÉRIAS E MICOBACTERIOSES

PROPOSTA

• Estudo de surtos de infecções por micobactérias de crescimento rápido no Brasil

ATIVIDADE: ELABORAÇÃO, PADRONIZAÇÃO E AVALIAÇÃO MULTICÊNTRICA DE TESTES PARA IDENTIFICAÇÃO, TIPAGEM E ANÁLISE DE SUSCEPTIBILIDADE A BIOCIDAS E ANTIMICROBIANOS DE ISOLADOS DE SURTOS OCORRIDOS NO BRASIL

GRUPOS DE DIFERENTES ESTADOS JÁ TRABALHAM EM COLABORAÇÃO COM ÓRGÃOS OFICIAIS COMO ANVISA E MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA ANÁLISE DESTES SURTOS

PUBLICAÇÕES DO GRUPO:

Viana-Niero et al., JCM 46:850-855,2008
Cardoso et al., Microb. Infect. 10:1552-1557,2008
Duarte et al., JCM 47:2149-55,2009
Leao et al., JCM 47:2691-2698, 2009
Costa et al., DMID 65:358-364,2009
Leao et al., Future Microbiol 2010 (aceito) + 3 artigos em preparação

TUBERCULOSE BOVINA NO BRASIL

Avaliação de Novos Métodos de Diagnóstico no Monitoramento

Coordenador: Walter Lilenbaum

Universidades associadas:

Universidade Federal Fluminense - UFF

Universidade Federal do Rio de Janeiro - Instituto de Química e Instituto de Microbiologia

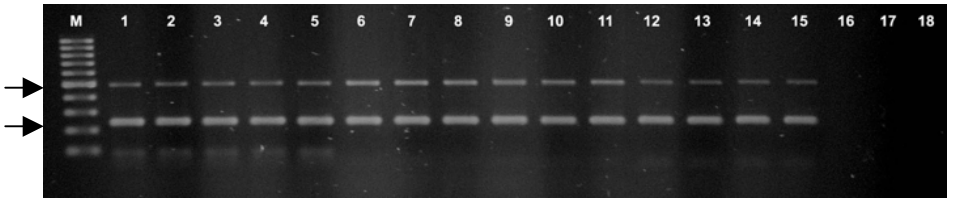
Universidade Federal de Pelotas

Universidade de Cuiabá

Caracterização de amostras



- PCR multiplex;
- *Spoligotyping;*



- HPLC;



- MIRU-VNTR;
- Comparação do perfil genético dos isolados com dados já armazenados em banco de dados.

Inter-relações de Cooperação

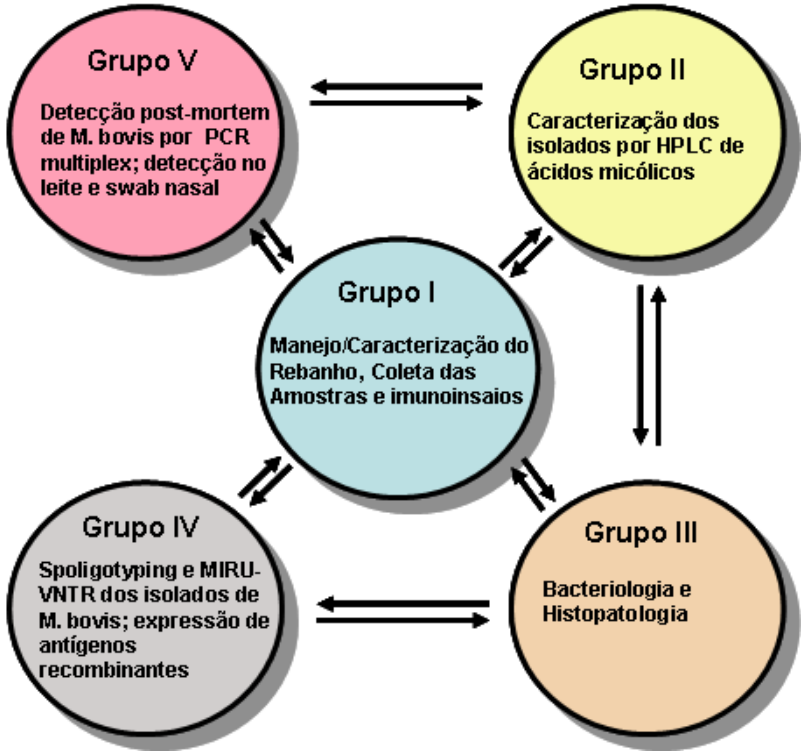
Grupo I – Coordenado pelo Dr **Walter Lilenbaum** (Faculdade de Veterinaria da UFF). Responsável pelo trabalho de campo, testes imunológicos, articulação com veterinários e coordenação geral da pesquisa.

Grupo II – Coordenado pela Dra. **Vânia Margaret Flosi Paschoalin** (Instituto de Química da UFRJ). Responsável pela caracterização dos isolados por HPLC de ácidos micólicos.

Grupo III – Coordenado pela Dra. **Leila de Souza Fonseca** (Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Goes da UFRJ). Responsável pelo cultivo e identificação de micobactérias, histopatologia dos tecidos e auxílio na coordenação geral da pesquisa.

Grupo IV – Coordenado pelo Dr **Odir Antônio Dellagostin** (Universidade Federal de Pelotas). Responsável pelos testes de *spoligotyping* e MIRU-VNTR dos isolados de *M. bovis*.

Grupo V – Grupo emergente coordenado pela Dra. **Flavia Galindo Silvestre** (Hospital Geral Universitário da Universidade de Cuiabá - UNIC). Responsável pela detecção post-mortem de *M. bovis* por PCR multiplex e o diagnostico da infecção pela análise molecular do leite e de swabs nasais.



Área Controle de Infecção - I

1. Desenvolver plano de ações

    1. Criar Programa de TB intra-hospitalar composto pelos atores chaves (CCIH, NVE, Med Trabalho e outros)
    2. Criar Comissão de TB em nível federal [Anvisa, SVS (PCT, DST-AIDS, NHE-CIEVS,CGLAB), SAS], regional e municipal para elaborar políticas públicas e monitoramento das ações
    3. Priorizar medidas administrativas (suspeita de TB – porta entrada)
    4. Implementar diagnóstico rápido de TB, TB-MDR
    5. Indicadores monitoramento
    6. Programa de Capacitação de profissionais na área de biosegurança (incluindo questões de área laboratorial, trabalhistas e outras)
    7. Avaliação de PPD em prof saúde rotina (admissão e monitoramento)

Monica Kramer – Fiocruz; Laedi Santos – SES-SP

Área Controle de Infecção – II

2. Legislação - ações mandatórias de controle de infecção (relação com portaria 3214; TB como doença ocupacional)

3. Identificar atores chaves para elaboraçao do plano e legislação (SVS, SAS, Anvisa, Parceria Brasileira)

4. Plano para implementacao e monitoramento
    1. Financiamento (insumos, recursos humanos, engenharia, pesquisa operacional, etc)]

5. Informação – Educação – Comunicação /Advocacy

Monica Kramer – Fiocruz; Laedi Santos – SES-SP

Área- Gestão da Qualidade e Incorporação de tecnologias em saúde

Missão: Esta área da Rede-TB funciona como uma ponte entre pesquisa e gestão fornecendo subsídios para decisões de incorporação, monitoramento ou exclusão de tecnologias no sistema de saúde. É também área estratégica para viabilizar a padronização de metodologias, validar e avaliar a qualidade de pesquisas em tuberculose.

Ethel Maciel – UFES
Martha Oliveira - UFRJ

A Rede –Tb integrou-se a partir de 2009 a Rede Brasileira para Avaliação de Tecnologia em Saúde- REBRATS com os projetos

EDITAL N. 67 CNPQ - REBRATS

INFEÇÃO E ADOECIMENTO POR TUBERCULOSE ENTRE PROFISSIONAIS DE SAÚDE DA ATENÇÃO BÁSICA
Coordenador principal: Ethel Maciel

VIABILIDADE E ANÁLISE ECONÔMICA DA INCORPORAÇÃO DO TESTE MGIT960 PARA O DIAGNÓSTICO E CONTROLE DE INFECÇÃO POR TUBERCULOSE EM PACIENTES ATENDIDOS EM HOSPITAIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
Coordenador principal: Afrânio Kritski
Vice coordenador: Gisele Huf, Claudia Vater

RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE DA DETECCAO DA INFECCAO LATENTE PELO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS PELA PROVA TUBERCULINICA E PELOS ENSAIOS DE LIBERACAO DE INTERFERON-GAMA (IGRA)
Coordenador principal: Anete Trajman
Vice coordenador: Marcia Pinto

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DE MODELOS DE GESTÃO DE SERVIÇOS DE SAUDE NO CONTROLE DA TUBERCULOSE EM MUNICIPIOS DA REGIAO SUL, SUDESTE E NORDESTE DO BRASIL
Coordenador principal: Tereza Scatena Villa
Vice coordenador: Antonio Ruffino Netto, Pedro Fredemir Palha

Fase de análise	Pergunta (s) que devem ser respondidas com NOVO TESTE
Layer 1: ANÁLISE DA EFICÁCIA	• Quantos casos adicionais de TB serão identificados / ou não identificados? • Quantos casos iniciarão o tratamento anti-TB / evoluir para cura / evitar morte ? • Efeito na transmissão de TB • Tempo demora do início dos sintomas, atendimento no Sistema de Saúde e decisão de iniciar o tratamento
Layer 2: ANÁLISE DE EQUIDADE	• Pacientes: 90% de sensibilidade é o suficiente? • Segurança: risco para paciente / outros • Custos para paciente / família, aceitabilidade • Perspectivas de inequalidade • Dados que podem melhorar a rotina no atendimento diagnóstico da TB • Quem e Porque se beneficiarão com a implementação ?

Fase de análise	Pergunta (s) que devem ser respondidas com NOVO TESTE
Layer 3: ANÁLISE DO SISTEMA DE SAÚDE	• Efetividade/Eficiência no sistema de saúde • Manuseio clínico / Organização de Serviço • Controle de Qualidade • Sistema de informação para avaliar o suspeito de TB • Necessidades em Recursos Humanos • Tópicos da área laboratório: infra-estrutura (RH, área física), biosegurança, descentralização das atividades, competências dos RH, treinamento, monitoramento para sistema laboratorial • Monitomento contínuo por meio de pesquisa operacional • Como superar problema de infecções mistas? • Interpretação dos resultados, padronização • Impacto das diferentes estratégias (i.e.: espécimes clínicas, grupos de risco) nos desfechos relevantes / manuseio / mortalidade

Fase de análise	Pergunta (s) que devem ser respondidas com NOVO TESTE
Layer 4: ANÁLISE EM LARGA ESCALA	• Obstáculos para uso em larga escala • Necessidades de Recursos Humanos e Treinamento • Lições gerais obtidas durante a implementação junto as rotinas do Programa
Layer 5: ANÁLISE DE POLÍTICAS PÚBLICAS	• Comparação dos métodos usuais versus novos métodos • Interface do teste sob análise com outros testes existentes e/ou outros novos • Devem os testes atuais ser mantidos ou suspensos?



Cidade do Rio de Janeiro



Obrigado

OBRIGADO PELA ATENÇÃO

kritskia@gmail.com

www.redetb.org

Referência

2007 - Tuberculosis book is now online.
www.TuberculosisTextbook.com

REDE-TB

SCIENTIFIC AND TECHNOLOGIAL PRODUCTION
REDE TB AND BRAZIL

PRODUCTION	REDE-TB 2002-2006 (4 years)	BRAZIL 1984-2002 (20 years)
Published papers indexed in Pub Med	219	388
Published papers in national magazines	61	
Presentation dissertations	75	372
Presentation doctorate thesis	49	137
Books	6	
Books chapters	45	
Patents	23	
Protein Bank	17	

Processo desenvolvimento e avaliação de teste Diagnóstico

