

OFICINA DE TRABALHO PARA A DEFINIÇÃO DE LINHAS DE INVESTIGAÇÃO PRIORITÁRIAS PARA A PNEUMOLOGIA SANITÁRIA¹

RELATÓRIO FINAL

José Ueleres Braga²
Relator

1. Pesquisa no âmbito do CRPHF/FUNASA

Pela manhã foram apresentadas as diretrizes e prioridades de pesquisa do CRPHF pelo Dr. Miguel Aiub Hijjar. Além de uma apresentação sumária das atividades de investigação realizadas na instituição, o diretor apontou o processo de transformação que esta unidade experimenta e que resultará na criação do Centro de Excelência para o Controle da Tuberculose no Brasil. O Dr. José Ueleres Braga informou aos participantes as atribuições do serviço de pesquisa e como ocorre na prática o apoio às investigações realizadas pelo CRPHF e com a participação dessa instituição. Também foi comentada uma estratégia de capacitação de curta duração específica para a pesquisa clínica e epidemiológica em tuberculose que este ano treinou 20 técnicos de todo o país.

Em seguida, o Dr. Antônio Ruffino Netto fez uma apresentação sobre os modelos de investigação mais adequados para as pesquisas operacionais úteis para o aperfeiçoamento das estratégias de controle das pneumopatias de interesse sanitário. Ele destacou que no campo da pneumologia sanitária devem ser selecionadas questões de investigação que permitam o aperfeiçoamento das estratégias de controle da tuberculose. Também foi enfatizada, a importância da escolha de ferramentas metodológicas adequadas às perguntas que devem ser enfrentadas pela investigação científica.

A Dra. Ana Rosa dos Santos expôs a visão da Coordenação de Laboratórios de Saúde Pública quanto à realização de investigações no âmbito dos laboratórios que fazem o diagnóstico da tuberculose no Brasil. Ela discutiu o estímulo aos técnicos do laboratório decorrente do envolvimento em investigações científicas. Também foram ressaltadas

a importância e a necessidade de avaliar novas ferramentas diagnósticas para o controle das pneumopatias.

A Dra. Maria Regina F. de Oliveira apresentou as condições em que se dão os apoios técnicos e financeiros da FUNASA para realizações de pesquisa tanto no âmbito das unidades próprias como nas demais instituições que praticam a investigação científica no país. Ressaltou-se a importância das unidades descentralizadas da FUNASA que desenvolvem estas atividades.

A última apresentação da manhã contemplou um exemplo de como uma unidade descentralizada da FUNASA conseguiu consolidar seu nome entre uma das mais importantes instituições de pesquisa na saúde pública do Brasil. O Dr. Jorge Travassos também relatou as estratégias que a unidade tem usado para superar as dificuldades de manter o número de pesquisas desenvolvidas naquela unidade.

Por último, ocorreu um debate, onde os participantes questionaram os apresentadores sob os mais variados aspectos. Entretanto, discutiu-se basicamente como as instituições representadas poderiam apoiar as iniciativas de pesquisadores interessados nas questões relevantes para a tuberculose. Uma importante participação neste debate teve o Dr. Germano Gerhardt Filho que apresentou a experiência do projeto QTROP e a proposta de apoio ao desenvolvimento de pesquisas em tuberculose. Ele referiu-se à necessidade do trabalho de parceria entre instituições públicas, universidades e organizações não governamentais para acelerar a produção do conhecimento necessário ao controle das pneumopatias de importância sanitária.

2. Experiência dos grupos e pesquisadores do Brasil

A apresentação das experiências dos grupos de pesquisadores visou o reconhecimento dos objetos de investigação das instituições que participaram do encontro. Esta comunicação possibilitou o debate para a escolha das áreas temáticas que seriam consideradas prioritárias para a pesquisa das pneumopatias de interesse sanitário.

Os pesquisadores representaram instituições de diversas naturezas e com diferentes experiências em investigação. Por conseqüência, o coordenador dos debates considerou estratégico começar pela exposição resumida dos projetos de pesquisa de interesse de cada grupo. Após esta fase, foi possível agrupar os projetos de investigação relatados, por áreas, para enfim iniciar uma discussão sobre a relevância de cada área temática ou projetos de uma área frente ao conhecimento disponível para o programa/agenda de investigação do tema.

2.1 Áreas de investigação apresentadas

Foram relacionadas as seguintes áreas temáticas para debate: (1) resistência às drogas anti-tuberculose; (2) tratamento quimioterápico da tuberculose; (3) métodos diagnósticos da tuberculose; (4) critérios diagnósticos para micobacterioses; (5) farmacodinâmica das drogas anti-tuberculose; (6) tuberculose das populações penitenciárias; (7) tuberculose em populações indígenas; (8) tuberculose nosocomial; (9) infecções virais (HIV/HTLV) associadas à tuberculose; (10) vacina BCG; (11) comportamento epidemiológico da tuberculose; (12) estudos de transmissão da tuberculose pela técnica de "finger print"; (13) determinantes ambientais das pneumopatias ocupacionais e (14) tratamento padronizado da asma.

Para cada uma área temática, procedeu-se inicialmente à leitura dos títulos dos projetos e seus respectivos autores comentaram seus objetivos e justificaram o interesse institucional. Em seguida, os demais participantes opinaram sobre o conhecimento já disponível sobre o assunto, a relevância do propósito do projeto frente a outras questões de investigação mais urgentes. Ao final, o grupo

concordou em eleger algumas áreas/projetos como prioritários.

2.1.1 Resistência às drogas anti-tuberculose

Foram apresentados projetos de abrangência nacional como o inquérito realizado em 13 Estados brasileiros cuja fase de campo foi concluída em 1996, da prevalência em indivíduos infectados pelo HIV e até a identificação de fatores associados à multirresistência.

Quanto à realização de um novo inquérito nacional no ano 2000, o grupo concluiu após intensa discussão que deveríamos repetir a experiência apenas em meados desta década, pois trata-se de uma grande mobilização de recursos que hoje deveriam ser provisoriamente desviados para outras questões de investigação. No entanto, o grupo considerou prioritárias as pesquisas que visam estimar a magnitude deste fenômeno em indivíduos infectados pelo HIV, pelo provável impacto epidemiológico conseqüente a uma elevada prevalência.

Em relação ao estudo dos fatores associados à multirresistência, considera-se que um volume grande de estudos já foi realizado e que aparentemente não há motivos para crer que os resultados não possam ser generalizados para a população brasileira.

2.1.2 Tratamento quimioterápico da tuberculose

Foram abordados vários aspectos do tratamento desde o valor terapêutico de uma variante do esquema RHZ, com dose reduzida de isoniazida até, tratamento para indivíduos com doença hepática vigente ou prévia.

Os estudos terapêuticos julgados prioritários incluem a determinação da: (1) eficácia do esquema RHZ modificado com dose reduzida de H; - (2) eficácia do esquema SHM em pacientes infectados pelo HIV e usando inibidores de protease; (3) eficácia dos esquemas SHM, SOM e SEM para pacientes com hepatopatias e (4) efetividade do esquema III modificado.

Quanto à avaliação dos resultados do tratamento da tuberculose multirresistente aninhado ao projeto de vigilância epidemiológica coordenado

pelo CRPHF, considerou-se a necessidade da avaliação global do sistema de vigilância. Entretanto, foi insinuado a possibilidade de ensaios clínicos randomizados estratificados para subgrupos especiais (sugestão do Dr. Ruffino Netto).

Com relação ao estudo da efetividade da estratégia de tratamento supervisionado (DOTS) na população urbana, não houve consenso quanto a dar prioridade a esse tipo de investigação já que um estudo de eficácia e da relação custo-benefício foi concluído recentemente em duas capitais brasileiras.

2.1.3 Métodos diagnósticos da tuberculose

Entre as propostas de investigação mais discutidas sobre métodos diagnósticos da tuberculose, destacou-se a da reação da polimerase em cadeia (PCR) dos ácidos nucleicos do *M. tuberculosis*. Apesar de vários pesquisadores indicarem interesse nesta técnica laboratorial, foi comunicado que um número suficiente de pesquisas já foi realizado para estimar a acurácia deste exame. No entanto, concluiu-se que estudos meta-analíticos que sumarizem o conhecimento acumulado seriam de grande valia.

O recurso diagnóstico considerado prioritário para a investigação refere-se aos testes para o diagnóstico da tuberculose resistente à rifampicina. Esta investigação deveria ser fortemente estimulada por todas as instituições presentes.

Outro tipo de investigação considerada prioritária é aquela relativa à avaliação da qualidade dos exames usados no diagnóstico da tuberculose no Brasil. O estudo da confiabilidade dos exames baciloscópicos representa este grupo de investigações, pois além de produzir um diagnóstico da situação da rede laboratorial, permite a avaliação de qualquer medida para mudar este quadro que poderá ser implementada.

2.1.4 Critérios diagnósticos para micobacterioses

As dificuldades do diagnóstico das micobacterioses justificam a realização de investigações com objetivo de identificar um modelo de predição baseado nos vários recursos diagnósticos já disponíveis. Ainda considerando a necessidade do

envolvimento de vários centros de pesquisa no Brasil, o grupo reconheceu esta como uma investigação prioritária.

2.1.5 Farmacodinâmica das drogas anti-tuberculose

Foram apresentados dois projetos de investigação que podem ser considerados desta área. O primeiro se refere ao estudo dos distúrbios de absorção das drogas usadas no tratamento convencional dos pacientes com giardíase; o segundo, à avaliação da bioequivalência dos medicamentos disponíveis para o tratamento da tuberculose no Brasil.

Sobre este último projeto, os participantes consideraram que a avaliação da bioequivalência deveria ser atividade rotineira, em vez de uma investigação isolada, e de responsabilidade de instituições como o INCQS da FIOCRUZ. Já em relação ao primeiro projeto, considerou-se que apesar de sua importância outras investigações discutidas são consideradas mais prioritárias.

2.1.6 Tuberculose das populações penitenciárias

A ocorrência de tuberculose em populações institucionais tem ganhado importância com a divulgação de surtos entre os indivíduos que convivem em intensa aglomeração. Por isto, foi discutido a necessidade de investigações que caracterizem a magnitude da doença nestes grupos humanos no Brasil.

A população carcerária apresenta elevada prevalência de infecção pelo HIV, talvez por isto em todo o mundo esta população já tenha experimentado vários surtos de tuberculose multirresistente. A caracterização da magnitude, sua dinâmica e as repercussões na população em geral são as questões que a oficina julgou como de maior importância. Entretanto, o grupo entendeu que esta investigação deve abranger apenas algumas áreas urbanas mais densas.

2.1.7 Tuberculose das populações indígenas

A determinação da prevalência da tuberculose nas populações indígenas brasileiras não tem sido suficientemente documentada no Brasil, a

ponto que, de vez em quando, aparece na imprensa leiga denúncias da ocorrência de surtos entre os índios. Na maioria das vezes os erros diagnósticos não justificam os "pseudo surtos".

Esta reunião recomendou fortemente a adoção de medidas que melhorem o diagnóstico nas áreas indígenas, até para preparar as condições para que investigações possam se desenvolver nestas regiões. Paralelamente, o grupo de pesquisadores da região amazônica se ocupa em definir questões específicas para a caracterização do adoecimento por tuberculose nestes indivíduos.

2.1.8 Tuberculose nosocomial

A transmissão da doença no ambiente hospitalar, os estados nutricional e imunológico dos indivíduos internados e as condições de biossegurança têm justificado o interesse crescente neste tipo de adoecimento por tuberculose. Neste cenário, quando o paciente é um funcionário da unidade de saúde, a doença passa a ser enfocada pela ótica das doenças ocupacionais. Ainda existem muitas lacunas no conhecimento da tuberculose nosocomial, que incluem desde a identificação dos fatores ou situações de elevado risco para a transmissão e o adoecimento nos hospitais, até a determinação da efetividade de medidas profiláticas já utilizadas no Brasil. Esta área de investigação tem recebido atenção de pesquisadores de todo o mundo e esta oficina corrobora a condição de prioridade para sua investigação.

2.1.9 Infecções virais (HIV/HTLV) associadas à tuberculose

A associação entre as infecções pelo HIV e pelo *M. tuberculosis*, já foi documentada em estudos realizados em quase todo o país. Ainda assim, ela tem motivado alguns investigadores ávidos em caracterizar a influência da epidemia da infecção pelo HIV no comportamento epidemiológico da tuberculose em várias regiões brasileiras. Faz sentido que a superposição dessas duas doenças possa produzir impacto diferente na dependência da prevalência de ambas na população. Entretanto, acredita-se que o comportamento da tuberculose se justifica por inúmeros outros fatores que devem ser

considerados. Daí a recomendação de que se investigue prioritariamente as populações onde este impacto possa ser mais evidente.

A deterioração do sistema imune também presente na infecção pelo HTLV tem justificado a atenção dada ao estudo da relação desta condição mórbida com a tuberculose. A medida que novos conhecimentos são gerados sobre a prevalência dessa infecção viral e sua relação com a ocorrência da tuberculose, novas hipóteses são apontadas para justificar a condição de endemia da tuberculose em nosso meio. Estudos sobre os mecanismos imunológicos desta associação fortalecem esta hipótese.

2.1.10 Vacina BCG

O questionamento dos profissionais da saúde quanto à efetividade da segunda dose da vacina BCG possibilitou a realização de um ensaio de campo sobre intervenção de grande porte no Brasil. Entretanto, a elucidação da relação dessa vacina com outras doenças como a asma ainda tem inquietado a comunidade científica. Por isto, estudos que possibilitem a avaliação do impacto da revacinação na prevalência destas enfermidades são encorajados.

Na medida em que são realizados estudos observacionais multicêntricos, com logística complexa e com grandes tamanhos amostrais é possível gerar e difundir um conhecimento sobre metodologias de investigação bastante interessante. Exemplo dessa situação ocorreu no estudo dos eventos adversos decorrentes da revacinação BCG em escolares de Manaus. Nesta investigação foi avaliada a efetividade de uma estratégia de baixo custo para aumentar a captação de eventos adversos que poderia ser utilizada em outras investigações deste tipo.

2.1.11 Comportamento epidemiológico da tuberculose

As explicações para as diferenças entre as taxas de notificação e mortalidade por tuberculose das diversas regiões brasileiras não satisfazem à maioria dos nossos pesquisadores. A redução da velocidade de queda nos índices de notificação e até uma provável mudança dessa tendência de redução

documentada em algumas cidades brasileiras também não se explicam exclusivamente pelo impacto da epidemia pelo HIV.

Na verdade, ainda há muito para ser compreendido sobre o comportamento epidemiológico da tuberculose nas regiões brasileiras. Por isto, alguns pesquisadores têm advogado a favor da realização de estudos epidemiológicos metodologicamente bem concebidos para aumentar o nosso conhecimento sobre o assunto. Esta é a solicitação dos pesquisadores ligados aos núcleos macrorregionais da coordenação de controle da tuberculose brasileira.

2.1.12 Estudos de transmissão da tuberculose pela técnica de "Finger print"

O desenvolvimento de técnicas laboratoriais baseadas na análise de material genético tem possibilitado esclarecer algumas dúvidas consideradas insolúveis anteriormente. É o caso do esclarecimento da transmissão dos bacilos da tuberculose em indivíduos que convivem em uma mesma área. Esta situação permite estimar taxas de transmissão para indivíduos com supostos riscos elevados de infecção e ao mesmo tempo conhecer as cadeias de transmissão e suas características. A possibilidade de realizar tais estudos justifica o caráter prioritário designado aos estudos da epidemiologia molecular sobre a tuberculose. A técnica do "finger print" já realizada em alguns laboratórios nacionais possibilitará esclarecer os riscos de infecção e adoecimento entre contatos dos casos bacilíferos de tuberculose.

2.1.13 Determinantes ambientais das pneumopatias ocupacionais

As pneumopatias ocupacionais ainda não tiveram sua magnitude suficientemente estimada. Ainda são necessários estudos que esclareçam os fatores mais importantes na gênese das pneumopatias que acometem os trabalhadores brasileiros. Esse conhecimento permitiria que os planejadores de saúde elaborassem estratégias para prevenção destes agravos. A investigação nesta área de conhecimento ainda é pouco estimulada, por isso ela é considerada prioritária.

2.1.14 Tratamento padronizado da asma

Apesar do esforço das sociedades clínicas (pneumologia, alergologia) em definir critérios para o manejo terapêutico dos pacientes asmáticos no Brasil, pouco tem sido feito para avaliar essas estratégias padronizadas de intervenção. Assim, a ausência desse conhecimento científico impõe a condição de prioridade para a pesquisa.

2.2 Áreas de investigação prioritárias

As propostas de investigação consideradas prioritárias estão apresentadas por área.

I Resistência às drogas anti-tuberculose

(1) Inquérito de resistência às drogas anti-tuberculose em infectados pelo HIV

II Tratamento quimioterápico da tuberculose

(2) Eficácia do esquema RHZ modificado com dose reduzida de H

(3) Eficácia do esquema SHM em pacientes infectados pelo HIV e usando inibidores de protease

(4) Eficácia dos esquemas SHM, SOM e SRM para pacientes com hepatopatia

(5) Efetividade do esquema III modificado

III Métodos diagnósticos da tuberculose

(6) Estudo meta-analítico do PCR para o diagnóstico da tuberculose

(7) Estudo de confiabilidade da baciloscopia no Brasil

IV Critérios diagnósticos para micobacterioses

(8) Modelo de predição das micobacterioses baseados em achados clínicos e laboratoriais

V Farmacodinâmica das drogas anti-tuberculose

(9) Estudo dos distúrbios de absorção das drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil

VI Tuberculose das populações penitenciárias

(10) Inquérito das infecções pelo HIV e pelo *M. tuberculosis* e da morbidade por tuberculose em populações carcerárias

VII Tuberculose em populações indígenas

(11) Estudos de prevalência da tuberculose em indígenas brasileiros

VIII Tuberculose nosocomial

(12) Estudo das situações de risco para a transmissão e o adoecimento por tuberculose no âmbito hospitalar

IX Infecções virais (HIV/HTLV) associadas à tuberculose

(13) Prevalência da infecção pelo HTLV entre pacientes com tuberculose

(14) Prevalência da infecção pelo HIV entre pacientes com tuberculose em áreas com elevada prevalência da AIDS e tuberculose

(15) Estudo dos mecanismos imunológicos da associação entre as infecções pelo HTLV e o *M. tuberculosis*

X Vacina BCG

(16) Efetividade da revacinação BCG em escolares do Brasil

XI Comportamento epidemiológico da tuberculose

(17) Estudo do comportamento epidemiológico da tuberculose no Brasil

XII Estudos de transmissão da tuberculose pela técnica de "finger print"

(18) Estudo da transmissão da tuberculose resistente aos contatos domiciliares

XIII Determinantes ambientais das pneumopatias ocupacionais

(19) Estudo dos fatores de risco ambientais para as pneumopatias ocupacionais

XIV Tratamento padronizado da asma

(20) Efetividade do tratamento da asma no Brasil.

3. Conclusões

Graças ao esforço de importantes pesquisadores brasileiros que atuam na área da pneumologia sanitária foi possível mapear as pesquisas (áreas, temas, projetos) prioritárias. Estas investigações foram selecionadas com base nos recursos físicos e humanos das universidades e outras instituições que deverão enfrentar estas questões através de parcerias que se estabelecerão a partir de agora.

A formação desta rede de pesquisadores é condição fundamental para que o país adquira maturidade na investigação científica da tuberculose e demais pneumopatias de interesse sanitário.

4. Participantes

Os participantes desta oficina foram:

Ana Rosa dos Santos
Angela Maria Werneck Barreto
Anilda Maria de Brito Cysne
Antônio Anselmo Bentes de Oliveira
Antonio Ruffino Netto
José Ueleres Braga
Jorge Travassos
Maria José Procópio R. de Oliveira
Maria Regina F. de Oliveira
Maurício Lima Barreto
Miguel Aiub Hijjar
Roberto Campelo
Cid Gomes
Valéria Goes
Fidelis V. Muller Berneck
Eva Teresa Skazufka
Pedro Dornelles Picon
Norma Forastieri
Sandra Costa Fonseca
Margareth Pretti Dalcolmo
Andréa Fortes