

## A experiência brasileira no controle da multidroga-resistência

### *Brazilian experience in multi drug resistance control*

**Fernando Augusto Fiuza de Melo**

Instituto Clemente Ferreira. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde.

São Paulo, SP, Brasil

Comitê de Assessoria Técnico-Científico do Programa Nacional de Controle da Tuberculose.  
Ministério da Saúde. Brasília, DF, Brasil

---

#### **RESUMO**

Neste artigo, é feita uma revisão de como evoluiu a abordagem da tuberculose multirresistente (MDR) no Brasil, desde a introdução da rifampicina associada à isoniazida e à pirazinamida (RHZ). Mostra que o País foi um dos primeiros no mundo a aplicar o esquema RHZ dentro de um sistema de tratamento com um esquema de primeira linha, outro específico para as formas meningoencefálicas, para retratamento de recidivas ou retorno com tuberculose ativa, após abandono, e um esquema de reserva. O sistema era de aplicação nacional, com garantia de fornecimento gratuito das drogas e autoadministrado. Avalia a evolução da resistência aos medicamentos, a emergência da resistência múltipla e como foi organizado o controle desta forma da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Tuberculose multirresistente a múltiplos medicamentos. Tuberculose super-resistente.

#### **ABSTRACT**

This article presents a review of how the approach on multi drug resistance (MDR) in tuberculosis has evolved in Brazil, since the introduction of rifampicine associated to isoniazide and pirazinamide (RHZ). It shows that this country has been among the first in the world to apply the RHZ scheme within a treatment system with a first line scheme, another one specifically designed for the meningoencephalic forms, for retreating recidives or returns of active tuberculosis, after abandonment of the treatment, and a continence sheme. The system was applied nationwide, with a guaranty that the drugs would be supplied free of costs and self administered. It evaluates drug resistance evolution, the emergency of multiple resistance and how the control of this form of the disease was organized.

**KEY WORDS:** Multi drug resistant tuberculosis. Super resistant tuberculosis.

## INTRODUÇÃO

Embora seja um fenômeno mundial, a tuberculose (TB) apresenta características variáveis, de acordo com a região do mundo, dependente de fatores raciais, ecológicos, socioeconômicos, inter-relações com outras endemias, como a do HIV/Aids, perfil de resistência às drogas em uso e desenvolvimento do controle da doença.

Assim como a TB, também a tuberculose multidroga-resistente (*MDR-TB*), que espantou o mundo, apresenta um desenvolvimento próprio no Brasil.<sup>1,2,3</sup> O País foi o primeiro não desenvolvido a usar esquema de curta duração com participação da rifampicina (R) associada à hidrazida (H), além da pirazinamida (Z), ao reorganizar, em todo o território brasileiro, em 1979, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde (PNCT-MS). Essa mudança, estabelecida após um ensaio dirigido comparando o esquema RHZ com esquema de longa duração (12 meses) com a H associada à estreptomicina (S) e ao etambutol (E),<sup>4</sup> estabelece não somente alterações de medicamentos, mas normatiza um sistema de tratamento.

Esse sistema (Figura 1) conta com um esquema de primeira linha, de curta dura-

ção, o E-1 (2RHZ/4RH), indicado para todas as formas de TB sem tratamento anterior; menos para a forma meningoencefálica, com uso de corticosteróides na fase de ataque e prolongando a medicação para nove meses, o E-2 (2RHZCort/7RH).

Para os recidivantes, após cura (RC) ou reingresso após abandono com doença ativa (RA), a indicação é do mesmo E-1, reforçado com o etambutol (E) na fase de ataque, o E-1R. Para os que apresentassem falência com o E-1, foi previsto um esquema de segunda linha, com duração de 12 meses, no qual, além da S, Z e E, se associava a ethionamida (Et), o E-3 (3SZEEt/9EEt).<sup>5</sup>

No Brasil, a dose média da H é de 10 mg/kg/dia, bem maior do que a usada internacionalmente. As características operacionais básicas do sistema eram a aplicação nacional, a garantia de drogas, gratuitas, com R+H em um único comprimido e de uso autoadministrado.

Para os fracassos com o E-3, a orientação era encaminhar o paciente aos serviços de referência para avaliar drogas alternativas, se acessíveis, ou condutas cirúrgicas, se possíveis.<sup>5</sup>

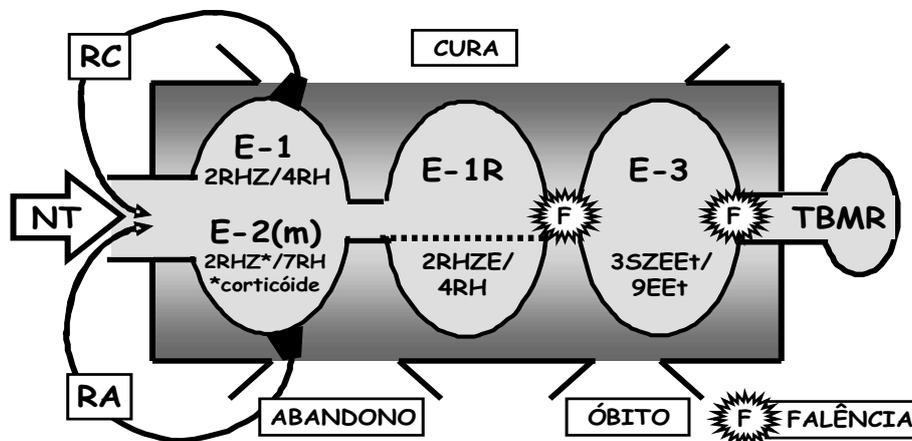


Figura 1. Sistema de tratamento da tuberculose no Brasil, 1979.

## Evolução da resistência e do rendimento do sistema

Um estudo de coortes, em uma referência, avaliou evolutivamente a resistência em coortes trienais nas décadas de 1960, 1970 e 1980, mostrando que o Programa Nacional de Controle da Tuberculose, organizado nos anos 1960, e a introdução da R na sua reorganização, na década seguinte, possibilitaram uma excepcional proteção das drogas clássicas com significativa redução da resistência à H e à S. A redução, entre 1960 e 1970 ( $p=0,002$ ), foi mais significativa que entre 1970 e 1980 ( $p=0,032$ ), sugerindo que um bom programa protege melhor a resistência que a introdução de uma droga potente como a R (Figura 2).<sup>6</sup>

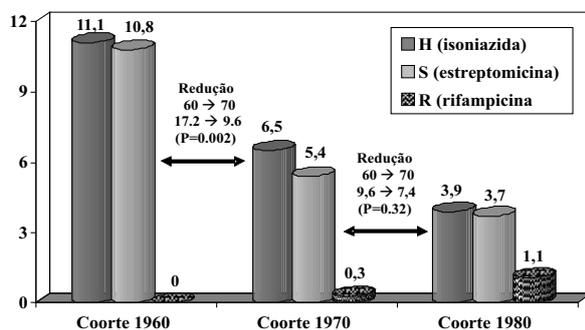


Figura 2. Evolução da resistência primária de três coortes nas décadas de 1960, 1970 e 1980.

A avaliação na rotina do rendimento do E-1, na década de 1980, excluindo as transferências e considerando as mudanças de drogas por toxicidade nos estudos de coortes, apresentou uma taxa de eficácia/efetividade de 94,6%-77,8%; a taxa de abandono foi de 13,7%; de falência 1,5%; troca por efeitos adversos 3,1%; e de mortalidade de 3,9%.<sup>7</sup> Na década de 1990 e no início do novo milênio (1990-2002), estas taxas foram de 93,9%,

77,1%, 13,1%, 1,7%, 3,3% e 4,8%, respectivamente.<sup>8</sup> Quanto ao E-3 de reserva, o rendimento foi baixo, com a taxa de eficácia/efetividade variando entre 57,5%-85,2% e 66,7%-84,7%, respectivamente.<sup>9</sup>

A piora da efetividade do sistema foi relacionada ao abandono, certamente resultante do regime autoadministrado e da emergência da coinfeção TB-HIV/Aids, apresentando uma tendência de melhoria pela introdução e expansão do tratamento supervisionado e boa qualidade do programa de controle do HIV no País.

## A evolução e a abordagem da resistência múltipla no Brasil

Com base nesses números, acrescentando-se as taxas de RC e RA, em 1993 estimou-se que cerca de 4% a 5% dos notificados acabariam por apresentar resistência associada à R+H ou impossibilidade de uso destas duas drogas por toxicidade, com indicação do E-3. Seriam portadores de multidroga-resistência (MDR-TB), chamados de resistentes ao E-1. Como o rendimento do E-3 é baixo, uma parcela dos pacientes acaba por sair do sistema sem perspectivas de tratamento com as drogas programáticas (R, H, Z, E, S e Et), estimada entre 0,3% e 0,4% dos notificados anuais, denominados de portadores de tuberculose multirresistente (TBMR).<sup>10</sup>

Para esses pacientes, teoricamente sem perspectivas terapêuticas com as drogas programáticas, a orientação das normas ministeriais, no passado, era de que fossem encaminhados para unidades de referências sem oferecer a estas unidades recursos e condições para sua atenção e abordagem.

As primeiras tentativas de tratamento acabaram sendo realizadas por programas estaduais, com maiores e melhores condições.

Na segunda metade dos anos de 1980 e início da década de 1990, surgiram diversas experiências de esquemas alternativos. Associava-se de uma só vez todas as drogas programáticas, cirurgias de ressecção pulmonares e uso de antigos fármacos não normatizados pelo PNCT, como a canamicina (KM), ácido-para-aminosalicílico (PAS), tio-semi-carbazona (TSCZ) e outros. Foram testadas a clofazena (CFZ), usada no tratamento da hanseníase, a amicacina (AM) e, mais recentemente, as novas quinolonas. A efetividade dos esquemas tomava como base a cura ou mesmo a sobrevida maior que a encontrada entre os que evoluíam sem tratamento alternativo.<sup>11,12,13</sup>

Em 1995, o Centro de Referência “Professor Hélio Fraga” do Ministério da Saúde (CRPHF/MS), Rio de Janeiro (RJ), organizou um protocolo nacional com esquema associando AM, levofloxacino (LFX), terizidona (TRZ), CFZ e Esse ainda sensível. O esquema foi testado em três centros de referências, entre 1995 e 1997, com taxas de eficácia/efetividade razoáveis (n=187- 56/48), quando confrontados com estudos internacionais.<sup>14</sup>

Em 2000, no CRPHF, teve início o Programa de Vigilância Epidemiológica de TBMR; em 2004, um convênio com a associação civil brasileira sem fins lucrativos “Projeto MSH” (Management Sciences for Health),

com recursos financiados pela United States Agency for International Development (Usaid), garantiu o financiamento das drogas alternativas. Um guia de vigilância epidemiológica de TBMR foi elaborado condensando o conhecimento acumulado no País, estabelecendo normas para o diagnóstico, tratamento, prevenção e biosegurança, orientações para a vigilância epidemiológica, formação de recursos humanos e provisão de recursos materiais para execução do programa. Foi instituído um sistema de notificação específico para a TBMR, aplicado nacionalmente.<sup>15</sup>

Estudos posteriores e revisão de notificados na rotina acabaram por apresentar números bem menores dos estimados, com variações regionais diferenciadas pela situação socioeconômicas e qualidade do programa local, e por uma provável subnotificação pela baixa oferta da cultura e testes de sensibilidade<sup>15</sup> (Figura 3).

O esquema alternativo atual para os portadores de TBMR usado no País, dentro desse programa, é AM (ou S, se sensível) por 12 meses; OFX, TRZ e E (se sensível) por 18 meses; e Z (se sensível) por 6 meses. Alguns serviços usam, ao invés da Z, o metronidazol (MTZ), por 18 meses. As taxas de cura variam entre 62% a 85%, com o abandono entre 5% e

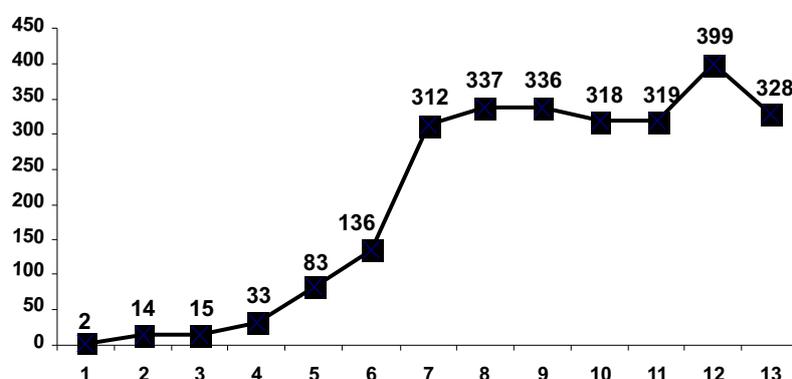


Figura 3. Casos de TBMR no Brasil - 1994-2006 (n = 2.632 casos; incidência anual média = 75.000).

7%; a falência entre 10% e 15%; enquanto o óbito decresceu de 33% para 11%, dependendo do maior ou menor grau de organização e qualidade do atendimento.<sup>15,16</sup>

Os casos de TBMR são majoritariamente pós-primários (de 74% a 80%), sendo os primários em torno de 6% a 8%, especialmente entre contatos, grupos de risco (conscritos, moradores de rua, profissionais de saúde e outros com alta exposição) e de 11% a 20% indeterminados (ausência de informações capazes de estabelecer a grupo). No País, a ocorrência de TBMR entre coinfectados pelo HIV, é baixa, entre 1,6% e 3%. Não se pode afirmar se há uma tendência a manter esse número ou se deve aumentar a ocorrência ou mesmo que não exista uma subnotificação.<sup>15,16,17</sup>

A grande maioria dos casos apresenta lesões pulmonares bilaterais (cerca de 80%), o que inviabiliza condutas cirúrgicas de rotina, sejam associadas ao tratamento ou higiênicas para prevenir recidiva, como propõem alguns cirurgiões brasileiros.<sup>18</sup>

Casos de TB super-resistentes (*TB-XDR*), com resistência a duas drogas usuais e três alternativas, observados a partir de 2000, vêm sendo encontrados no Brasil. As baixas ofertas de testes de sensibilidade (TS), em especial para drogas alternativas, dificultam a seleção dessas formas da doença.

No Instituto Clemente Ferreira – órgão da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD/SES-SP) –, que conta com TS automatizados e tem convênios com serviços que avaliam a resistência pela concentração mínima inibitória (CIM) em meio líquido e leitura pela técnica de Alamar-Blue, um levantamento recente documentou 34 casos resistentes a quinolonas, sendo 16 resistentes a AM e 18 a S. Tratados com o esquema

alternativo indicado para TBMR, apresentaram 9 curas e 25 falências, entre as quais 17 óbitos. Um dado alarmante foi o encontro de três casos de TB-XDR primários, um indício de que bacilos super-resistentes podem estar circulando em nosso meio e não apenas sendo produzidos por erros terapêuticos.<sup>19,20</sup>

### As alterações do sistema de tratamento no Brasil em 2010

O Brasil, com base em revisão da evolução da resistência primária e pós-primária, decidiu modificar o seu sistema de tratamento no início de 2010.

Foram considerados, além dos aumentos da taxa de resistência à H e indicativos de progressiva elevação da resistência associada à R+H, a múltirresistência em coinfectados TB-HIV/Aids; o aumento da longevidade populacional com estoque de TB-latente selecionado nas décadas de 1930 e 1940 com muitas populações bacilares que venceram a principal dupla usada no tratamento (S+H); os 30 anos de uso da R e o seu natural desgaste; e a necessidade de revisão do esquema de reserva que não apresentou a efetividade esperada.<sup>21,22</sup>

As principais alterações foram:

- a) Introdução de uma quarta droga, o E, para defender melhor a R, droga de maior poder esterilizante conhecida até o momento, que permitiu reduzir o tempo de tratamento e garantir uma cura duradoura da doença.
- b) o uso de comprimido único com doses fixas combinadas (CDF), facilitando as tomadas (4 unidades ao invés de 9, se usadas as apresentações disponíveis) e o controle de regime supervisionado.
- c) Diminuição das doses, não mais usando doses médias das concentrações

mínimas inibitórias (CMI), porém com dosagem próxima ao mínimo de sua atividade farmacodinâmica. Com isso, poderiam ser minimizados efeitos adversos das drogas e de suas interações.

- d) Modificar os conceitos em uso no País de multirresistência, adotando um entendimento e nomenclaturas compatíveis com os internacionais. O esquema inicial seria o básico, indicado para os não tratados e o mesmo esquema aplicado em recidivas, desde que não resistentes à R e/ou H, que seriam considerados os multirresistentes (MDR).
- e) Alterar o esquema de reserva (antigo E-2) tomando como base e referência a larga experiência do Brasil no tratamento da então chamada TBMR. Assim, o novo esquema de falência ou para multirresistência associa à S, Z e E

com a levofloxacina (L) e terizidona (T), com tratamento prolongado de 12 para 18 meses.

- f) Os casos residuais deste novo sistema, os antigos TBMR, agora denominados de TB super-resistentes (XMDR-TB), teriam tratamento individualizado e acompanhado em centros de atenção terciária. Seriam disponibilizadas algumas drogas para montagem desses esquemas, como a amicacina (AM), a canamicina (KN) e a moxifloxacina (MOXI)<sup>21,22</sup> (Figura 4).

As pressões para alterações eram tais que justificavam, inclusive, mudanças substanciais dos esquemas e regimes normativos sem estudos prévios, como tradicionalmente ocorreram em todas as grandes mudanças anteriores.

Para minimizar a ausência de ensaios controlados anteriores, a Nota Técnica do Ministério da Saúde estabelece três oportunidades recomendadas:<sup>22</sup>

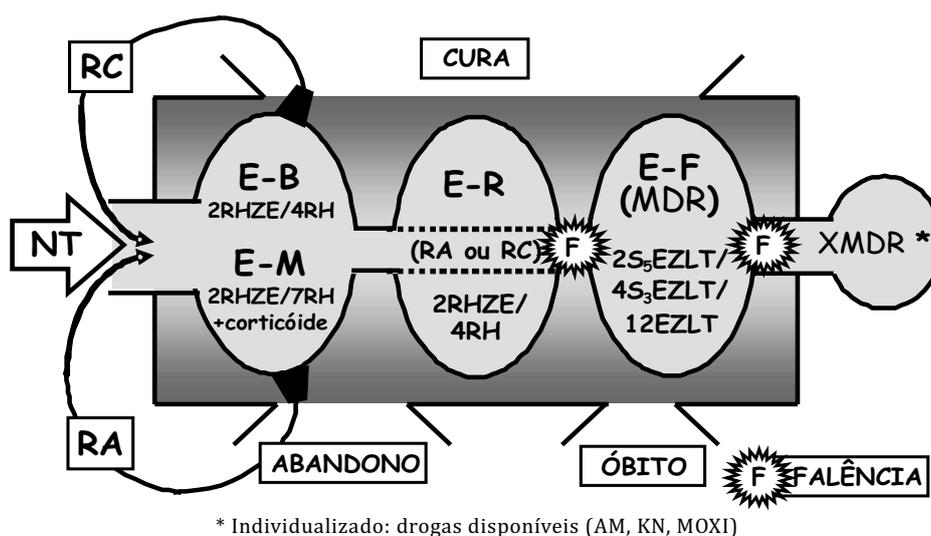


Figura 4. Novo sistema de tratamento da tuberculose no Brasil.

- O processo de implementação do novo sistema de tratamento, bem como a disponibilização das novas apresentações, seguirá um cronograma e uma metodologia de trabalho estabelecida entre o PNCT e os Estados.
- Serão realizados estudos clínicos para avaliar o impacto desse novo esquema de tratamento no País.
- Recomenda-se uma organização dos níveis assistenciais nos âmbitos estadual e municipal, formalizando uma rede integrada de referência e contra-referência.

## REFERÊNCIAS

1. Melo FAF. Evolução dos conhecimentos, o controle e algumas questões pendentes na tuberculose pulmonar multirresistente. *Pneumologia: atualização e reciclagem. Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia*, 2003;5:285-292.
2. Centers Disease Control and Prevention - CDC. National action plan to combat of multidrug-resistant tuberculosis. Meeting the challenge of multidrug-resistant tuberculosis: summary of a conference. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992;41 (RR-11).
3. Snider Jr DE, Roper WL. The news tuberculosis (editorials). *N Engl J Med*. 1992;267:703-705.
4. Gerhardt G, Teixeira GM, Hijjar MA, Feitosa JVP, Penna MLF. Resultados Iniciais del tratamiento de corta duración en condiciones de rutina en los servicios de salud del Brasil. *Bol UICT*. 1982;57:87-92.
5. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5 ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2000.
6. Melo FAF, Afiune JB, Ribeiro LHG, Almeida, EA, Castelo A. Resistência primária do *M. tuberculosis* num serviço ambulatorial de referência em São Paulo: evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais. *J Pneumol*. 1996;22:3-8.
7. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Documento básico da reunião de avaliação operacional e epidemiológica do PNCT na década de 1980. *Bol Pneumol Sanit*. 1993, Número Especial.
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Análise da situação da tuberculose no Brasil nos anos 1990 e início da década atual. *Bol Pneumol Sanit*. 2005;13:133-179.
9. Campos HS, Melo FAF. Efetividade do esquema 3 (3sSZEet/9EEt) no retratamento da tuberculose na

- rotina das unidades de saúde.  
Bol Pneum Sanit. 2000;8:7-14.
10. Melo FAF, Ide Neto J, Seiscento M, Pinto JA, Afiune JB. Tuberculose multirresistente. J Pneumol. 1993;19:73-82.
  11. Picon PD, Pereira AN, Dias CA. Tuberculose pulmonar: análise terapêutica de 62 casos crônicos. Rev AMERIGS. 1980;24:36-8.
  12. Comissão de terceira linha do Hospital Sanatório Partenon. Eficácia terapêutica do esquema de terceira linha ofloxacina-amicacina-tiacetazona-hidrazida para tuberculose multirresistente. J Pneumol. 1995;21:215-224.
  13. Seiscento M, Fiuza de Melo FA, Ide Neto J, Noronha AML, Afiune JB, Inomata T, et al. Tuberculose multirresistente (TBMR): aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos. J Pneumol. 1997;23:237-244.
  14. Dalcolmo MP, Fortes A, Melo FAF, Motta R, Ide Neto J, Cardoso N, et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. J Pneumol. 1999;25:70-77.
  15. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Tuberculose multirresistente: guia de vigilância epidemiológica, Rio de Janeiro, 2007.
  16. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Dados coletados no Sistema de Informação da Tuberculose Multirresistente (Sistema TBMR), mediante uso de senha. 2008.
  17. Melo FAF, Afiune JB, Ide Neto J, Almeida EA, Spada DTA, Antel ANL, et al. Aspectos epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. Rev da Soc Brasil Med Trop. 2003;36:733-40.
  18. Leite LPS, Costa ALP, Andrade RNS, Galvão T. Tratamento cirúrgico adjuvante de tuberculose pulmonar multirresistente. J Pneumol. 1997;23:11-14.
  19. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second line drugs worldwide 2000-2004. MMWR. 2006;55(11).
  20. Savioli MTG, Melo FAF, Morrone N, Rodrigues DS. Tuberculosis with extensive resistance to drugs in a TB reference center in Sao Paulo, Brazil. CHEST Meeting, San Diego (California), 2009.
  21. III Diretrizes para a tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2009;35:1018-1048.
  22. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes, 2010.

Recebido em: 16/01/2010  
Aprovado em: 29/03/2010

**Correspondência/correspondence to:**  
Fernando A. F. Melo  
Rua Santo Estácio, 248 – Cidade Vargas  
CEP: 04319-010 – São Paulo/SP – Brasil  
Fax: 55 11 3218-8653/5588-4966  
E-mail: fernandofiuza@terra.com.br