

Margareth Pretti Dalcolmo^I

Mônica Kramer de Noronha
Andrade^{II}

Pedro Dornelles Picon^{III}

Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle

Multiresistant tuberculosis in Brazil: history and control

RESUMO

O objetivo do artigo foi analisar o controle da tuberculose multirresistente no Brasil, com base nas experiências de instituições de referência e dos principais estudos de determinação das taxas locais e nacionais de resistência. Foram consideradas as medidas de controle e a situação atual de diagnóstico e tratamento, a partir da implementação das diretrizes nacionais, revisadas em 2004. O primeiro inquérito nacional de resistência aos medicamentos anti-tuberculose foi realizado em meados da década de 1990. A partir de seus resultados, foi validado e adotado um regime terapêutico nacional para todos os casos de tuberculose multirresistente. Medidas governamentais possibilitaram a implementação de um sistema de vigilância epidemiológica, cujos resultados também são comentados.

DESCRITORES: Tuberculose resistente a múltiplas drogas, prevenção e controle. Tuberculose resistente a múltiplas drogas, história. Avaliação de resultado de intervenções terapêuticas. Vigilância epidemiológica. Programas nacionais de saúde. Brasil.

ABSTRACT

The article aimed at assessing multidrug-resistant tuberculosis control in Brazil, based on the experiences of reference institutions, and the most relevant studies carried out to determine local and national resistance rates. Control measures and the current situation of treatment and diagnoses after the implementation of the national guidelines, which were revised in 2004, are considered. The first national survey on resistance to anti-tuberculosis drugs was performed in the middle of last decade. From its outcomes, a regimen to treat all cases of multidrug-resistant tuberculosis was validated and adopted. Government measures enabled the implementation of a surveillance system, whose outcomes are also commented.

KEY WORDS: Tuberculosis, Multidrug-resistant, prevention & control. Tuberculosis, multidrug-resistant, history. Evaluation of results of therapeutic interventions. Epidemiologic surveillance. National health programs. Brazil.

^I Centro de Referência Hélio Fraga. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{III} Hospital Sanatório Partenon. Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Correspondência | Correspondence:
Margareth Pretti Dalcolmo
Estrada de Curicica 2000 Jacarepaguá
22710-552 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: margareth.dalcolmo@saude.gov.br

Recebido: 25/4/2007

Aprovado: 19/6/2007

INTRODUÇÃO

As últimas décadas foram marcadas por enormes desigualdades sociais nos países em desenvolvimento, como o Brasil. Essas desigualdades são traduzidas em aumento das condições de pobreza e falta de acesso a serviços, crescimento populacional e concentração urbana. Isto repercute negativamente nas doenças endêmicas, como a tuberculose (TB), e a pandemia de infecção pelo vírus da Aids. Nesse cenário, a deterioração dos programas de controle da TB resultou em grandes desafios no terreno das doenças infecciosas. São eles: aumento expressivo de resistência aos fármacos existentes para tratamento da TB, emergência das formas multirresistentes (TBMR), e mais recentemente, em 2006, a forma denominada tuberculose extensivamente resistente (XDRTB – *extensively drugresistant tuberculosis*).^{6,16,23}

No Brasil, vários fatos se seguiram ao desenvolvimento do I Inquérito Nacional de Resistência, cujos resultados foram publicados em 1998,² a saber: elaboração de um protocolo para validação de regime terapêutico padronizado para tratamento de casos de TBMR;⁹ recomendação de se fazer cultura e teste de sensibilidade em todos os casos de retratamento da doença, segundo diretrizes nacionais para a TB, elaboração de vários trabalhos de pesquisa com a participação de instituições nacionais; implementação de sistema de vigilância epidemiológica de casos resistentes, que implica a notificação de todos os casos e acompanhamento durante e após o tratamento.

O objetivo do presente artigo foi analisar o controle da TB multirresistente no Brasil, com base nas experiências de instituições de referência e dos principais estudos de determinação das taxas locais e nacionais de resistência.

HISTÓRICO

A forma clínica de TB com bacilos resistentes à rifampicina (RMP) e à isoniazida (INH) foi conceitualmente denominada *multidrugresistant tuberculosis* (MDRTB) nos Estados Unidos, no final da década de 1980. Entre 1982 e 1986, houve aumento expressivo de formas multirresistentes, levando ao reconhecimento do problema como sendo de saúde pública e revelando o impacto da epidemia de Aids e da desorganização dos serviços de saúde, inclusive em Nova York. No início dos anos 1990, foram relatados surtos de transmissão nosocomial de TBMR em hospitais de Nova York, todos caracterizados por diagnóstico tardio, uso de esquemas terapêuticos inadequados, alta mortalidade e alta taxa de transmissão, especialmente por se tratar

de população hospitalizada e portadora de imunodeficiência por Aids.^{3,15} Outros autores já haviam relatado experiências semelhantes entre pacientes com portadores de Aids em estágio avançado de imunodepressão, resultando em taxas de mortalidade de até 60% num período de 16 semanas.

No Brasil, há esquema padronizado para o retratamento de casos com falência do primeiro tratamento, que até 2004 se recomendava aplicar rifampicina, isoniazida e pirazinamida, independentemente da realização de teste de sensibilidade aos fármacos.* Considera-se multirresistente, para fins de notificação e tratamento, aquele caso que apresente resistência *in vitro* à rifampicina e à isoniazida, e a mais um terceiro fármaco dos esquemas padronizados.

O conceito de caso de TBMR no Brasil é o seguinte:

- Confirmado – caso de TB com diagnóstico confirmado por cultura e identificação de *Mycobacterium tuberculosis*, e teste de sensibilidade, com resistência a (rifampicina + isoniazida) e mais um fármaco;
- Provável – falência ao esquema de retratamento (esquema III) com sensibilidade a rifampicina ou isoniazida.

Fundamentos da quimioterapia múltipla

Junto com a introdução da quimioterapia da TB, caminha um progressivo conhecimento da farmacodinâmica do seu agente etiológico, o *M. tuberculosis*. Dentre o gênero das micobactérias patogênicas, o da TB representa grave desafio em saúde pública, implicando complexa articulação entre diagnóstico precoce e quimioterapia eficiente para interceptar sua cadeia de transmissão. Assim, a quimioterapia foi destinada a ser a mais poderosa arma sanitária no tratamento da TB, por ser a única capaz de interferir diretamente nos casos bacilíferos, o “reservatório principal de bacilos” definido por Canetti, ainda em 1959.^{3,11}

O uso isolado de apenas um medicamento revela a alta proporção de mutantes resistentes e esclarece o fenômeno da resistência natural, primária e adquirida, e a conseqüente necessidade da associação de fármacos em qualquer esquema terapêutico. Com base nos modelos *in vitro* e *in vivo*, atualmente compreende-se bem as particularidades da multiplicação diferenciada do *M. tuberculosis*, conforme a oferta de oxigênio. Isto é, distintas velocidades de crescimento nos meios intra e extra celulares, nas lesões caseosas fechadas, e nas paredes das lesões cavitárias. Com isso se diferenciam

* Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Centro de Referência Hélio Fraga. Guia de Condutas para Tuberculose Multirresistente. Rio de Janeiro; 2006.

populações de multiplicação geométrica (mais sensíveis à ação dos medicamentos) daquelas persistentes (multiplicação lenta ou intermitente), que exigem tempo prolongado de uso dos medicamentos para sua eliminação. Assim se fundamentam as bases terapêuticas da associação medicamentosa para neutralizar os bacilos naturalmente resistentes, e do tempo longo de tratamento para eliminação dos persistentes, como ocorre nas formas resistentes.^{3,8,11,26}

A observação da proporcionalidade direta de populações bacilares persistentes e a morbidade da doença com a população bacilar total deram origem ao princípio do tratamento bifásico. Este possui uma fase chamada inicial ou de ataque, objetivando a rápida redução da carga bacteriana evitando a resistência, e a segunda é de manutenção, impedindo a reativação da doença ou recidivas, com a esterilização dos resistentes. Esse princípio se aplica sobretudo às formas sensíveis de TB, porém, de modo racional. Também se aplica às formas resistentes, a despeito da longa duração dos tratamentos, como foi observado em estudos publicados para tratamento de TBMR, nos quais há a presença de número máximo de fármacos associados nos primeiros 12 meses de tratamento.^{10,20}

O uso racional dos fármacos anti-TB na composição dos regimes de tratamento é o que segue:³

- Grupo 1 – primeira linha, oral: isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida;
- Grupo 2 – injetáveis: estreptomicina, canamicina, amicacina, capreomicina (na TBMR sempre devem ser usados na fase inicial);
- Grupo 3 – quinolonas: ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacina (na TBMR são os de primeira escolha);
- Grupo 4 – segunda linha: etionamida, protionamida, cicloserina ou terizidona, ácido paraminosalicílico;
- Grupo 5 – fármacos de “reforço”: amoxicilina/clavulanato, clofazimina, tiosemicarbazona, altas doses de isoniazida (ação modesta).

Há muito se sabe que o maior indicador clínico de desenvolvimento de multirresistência é o contato prévio com fármacos.^{10,11,19} Assim, a multirresistência é considerada um fenômeno biológico iatrogênico, decorrente da aplicação inadequada dos regimes de tratamento de curta duração – especialmente os compostos pela associação de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. A estratégia de prevenção da multirresistência é a correta aplicação dos tratamentos chamados de primeira linha e de curta duração, aí implicados fundamentalmente os componentes da chamada estratégia *Directly Observed Treatment Short course* (DOTS), ou tratamento diretamente observado.

Lançada pela Organização Mundial da Saúde na meta-de da década de 1990, a estratégia DOTS contempla as seguintes medidas: a) compromisso político e suporte financeiro por parte dos países e regiões; b) provimento adequado e regular de medicamentos, com controle de qualidade dos fármacos; c) detecção precoce de casos com bacteriologia de boa qualidade; d) esquemas de tratamento padronizados e aplicados sob observação direta aos pacientes, com o objetivo de assegurar a regularidade na ingestão dos medicamentos; e e) monitoramento e avaliação do sistema de informação e impacto das medidas adotadas.²⁶ Até o início daquela década, em níveis de implementação distintos, a estratégia DOTS estava adotada em 155 países, inclusive no Brasil. Por determinação do Ministério da Saúde, essas medidas foram adotadas como prioridade há mais de cinco anos. Atualmente há no Brasil experiências de reconhecida implementação e resultados de efetividade animadores, como na região Centro-Oeste e no Paraná, em áreas do município do Rio de Janeiro, como a comunidade da Rocinha, e outras em São Paulo.

Em 2006, a missão oficial da parceria *Stop TB* veio ao Brasil trazendo novas contribuições sobre as metas para o controle da TB, como: aumentar a qualidade do TS/DOTS; reforçar o combate à co-infecção TB/HIV, TBMR e outros grupos vulneráveis; fortalecer o sistema de saúde vigente no País; promover maior engajamento dos profissionais de saúde e o empoderamento da sociedade civil; e desenvolver pesquisas operacionais. Nesse sentido, a criação do Fórum de Parceria contra a Tuberculose pelo Ministério da Saúde representou um marco definidor para o controle da TB no País, pois oficialmente se reconheceu o importante papel da mobilização social. Esta decisão e compromisso político foram determinantes para que o País conseguisse, em 2006 o financiamento de US\$ 27 milhões do Fundo Global contra a Aids, Tuberculose e Malária para um período de cinco anos.

Complexidade da tuberculose resistente

O *Mycobacterium tuberculosis* é patógeno aeróbio estrito, de multiplicação lenta e alta proporção de mutantes resistentes.¹⁹⁻²¹ Dos quatro mecanismos conhecidos pelos quais se dá resistência bacteriana (conjugação, transformação, transdução e mutação), o *M. tuberculosis* adquire resistência aos fármacos apenas por mutação. A resistência à isoniazida se deve à da mutação mais frequentemente observada no gene *katG* e para resistência à rifampicina, no gene *rpoB*. Recentes estudos envolvendo técnicas de biologia molecular têm sido de grande relevância, tanto para a compreensão de mecanismos de transmissão e virulência do bacilo como para a abertura de novos caminhos para o diagnóstico e intervenções terapêuticas.^{8,24,25,27}

No Brasil, a despeito da deterioração flagrante de muitos serviços e programas locais de controle da TB, uma das razões pelas quais a emergência de casos de resistência pôde ser prevenida foi a utilização regular da isoniazida associada à rifampicina na mesma cápsula, desde a instituição do regime de curta duração.^{14, 17}

Os tipos de resistência do *M. tuberculosis* podem ser resumidos em:

- Natural – decorrente de mutação espontânea, independentemente de exposição prévia a fármacos, e diretamente proporcional ao número de bacilos;
- Inicial – observada no momento em que o paciente se apresenta para tratamento, com resistência a um ou mais fármacos. Inclui os pacientes com resistência primária ou adquirida, sobre os quais não se conhece informações de tratamentos anteriores;
- Primária – observada em pacientes sabidamente não tratados antes, infectados por uma fonte doente com forma resistente;
- Adquirida ou secundária – resultante de uso prévio de medicação de forma inadequada.²⁰

A resistência cruzada e a adesão são reconhecidamente grandes problemas no controle da TB, sobretudo no que diz respeito ao manejo do retratamento.^{19,20} A resistência cruzada é fenômeno conhecido e bem descrito na literatura, que ocorre entre os grupos farmacológicos mais importantes no tratamento. Entre os derivados ansamicínicos, na prática resulta que um caso de TB resistente à rifampicina tem uma chance superior à 80% de sê-lo também à rifabutina. Fenômeno semelhante é esperado com a rifapentina, um derivado da ansamicina recentemente testado para casos sensíveis de TB. Por sua meia vida cinco vezes superior à rifampicina, a rifapentina apresentou resultados promissores quanto à possibilidade de uso intermitente em regimes de tratamento, e até de uma vez por semana em regimes de quimioprofilaxia. A resistência cruzada pode ocorrer também entre os aminoglicosídeos, na seqüência: estreptomicina, canamicina, amicacina, e o polipeptídeo capreomicina; entre os derivados da quinolona, como recentemente confirmado em estudos de farmacocinética; e entre isoniazida e etionamida, questionando-se hoje, o papel comum da presença do gene *katG* em ambos.^{8,27}

Existe grande dificuldade para analisar comparativamente estudos sobre TBMR publicados na literatura de acordo com os critérios baseados em evidências, seja pelas limitações metodológicas, heterogeneidade das experiências relatadas, e regimes de tratamento utilizados. Esses estudos não contemplam ensaios clínicos explanatórios ou pragmáticos em razão de

aspectos éticos, limitando-se à descrição de resultados observados e dos efeitos adversos atribuíveis ao tratamento. Por essas razões, consideram-se as “melhores evidências” aquelas que se depreendem do conhecimento da ação de cada fármaco disponível, da associação medicamentosa utilizada e da modalidade de tratamento oferecido nas diferentes experiências publicadas.^{3,7,9,22}

Vários autores sugerem que para o tratamento efetivo da TBMR é necessária a associação de pelo menos quatro medicamentos com sensibilidade comprovada *in vitro*. Desses, dois não devem ter sido utilizados no passado e um deve ser injetável, como aminoglicosídeos ou polipeptídeo, acrescidos de uma quinolona oral, por período não inferior a 24 meses, ou pelo menos 18 meses após a negatificação em cultura.^{3,14,20} Aplicando-se essa recomendação à metodologia dos estudos publicados, observa-se uma relação direta do maior número de fármacos não utilizados previamente com o achado de melhores resultados.

Diagnóstico da tuberculose multirresistente

Em quase todos estudos publicados, o critério utilizado para definição do caso como multirresistente foram os testes de sensibilidade.^{7,9,12,15} O método prevalente é o das proporções, em meio sólido de Lowenstein Jensen ou em meio líquido, como o Bactec 460. O sistema MGIT 960 ou o MB/Bact, são considerados rápidos por permitirem a identificação do patógeno em 15 dias, em média.⁵

O método das proporções, descrito originalmente por Canetti et al⁴ em 1963, consiste em colocar iguais quantidades de várias diluições com medida aproximada do inóculo no controle e meio com o fármaco testado. A resistência ou a sensibilidade é estimada comparando-se o número de colônias que crescem no meio com o fármaco com o número que cresce no meio controle, e expresso em percentual. Considera-se 1% como o ponto de corte definidor.⁵

A despeito do progresso tecnológico alcançado, o diagnóstico da TBMR ainda é demorado pelo tempo exigido pelos métodos diagnósticos, mesmo em meios líquidos de cultura e por limitações e inconsistências nos testes de sensibilidade. Dentre os fármacos testados regularmente os únicos que têm comprovadamente 100% de confiabilidade são a rifampicina e a isoniazida.³ Recente trabalho publicado por Mitchison²⁰ relata a comparação entre 16 laboratórios de referência em micobacteriologia no mundo e a disparidade de resultados encontrados quanto à resistência de fármacos de primeira e segunda linhas. Esse autor critica o valor de confiabilidade dos testes de sensibilidade e sugere como prioridade definir as concentrações inibitórias mínimas individuais para cada fármaco, por meio de validação laboratorial.²⁰

Portanto, para fins de decisão quanto ao regime a ser utilizado em pacientes já tratados de TB, deve-se considerar o histórico terapêutico desses pacientes, junto com o resultado do teste de sensibilidade.²²

Além dos componentes importantes para o tratamento da TB e da TBMR já mencionados, é necessário levar em conta o conceito de atividade bactericida precoce, para o qual a isoniazida é o melhor entre todos os medicamentos. Deve-se considerar as taxas de resistência à isoniazida não desprezíveis em muitos países da América Latina por atuar na população bacilar de multiplicação intermitente e onde praticamente todos os pacientes são tratados com monoterapia com rifampicina. Além disso, a administração conjunta de medicamentos nos pacientes sensíveis, por meio das *fixed dose combination* (FDC) ou formulação conjunta, assegura os melhores picos séricos e facilita a supervisão. Nos pacientes resistentes, deve-se observar a ingestão de todos os medicamentos no mesmo horário.

Controle da resistência no Brasil

Experiências históricas foram relatadas na literatura brasileira de décadas passadas, por autores como Poppe de Figueiredo, Jayme dos Santos Neves, Hélio Fraga, Germano Gerhardt, José Rosemberg e outros, mostrando a preocupação nacional com a emergência de resistência. Nos anos de 1958-59, 66,6% dos pacientes em tratamento no antigo Estado da Guanabara (atual Município do Rio de Janeiro) haviam se tornado crônicos, resistentes a dois ou três fármacos do esquema *standard*. O mesmo fenômeno foi verificado em seguida em várias capitais brasileiras, revelando o problema generalizado no País. No Rio Grande do Sul, em 1960, a taxa de cura era muito baixa (12,9%), correspondendo à taxa de mortalidade de 92,0 casos/100.000 habitantes. Estudo* realizado entre 1962 e 1966, para documentar a sensibilidade aos fármacos à época padronizados (estreptomicina, isoniazida e pirazinamida), encontrou 20,5% (186/906) casos de resistência primária a pelo menos dois deles. Outro estudo* entre 1972 e 1978, relata uma resistência primária de 8,5% (86/1017) entre os pacientes estudados.

Várias ações corretivas foram implementadas pelo então Serviço Nacional de Tuberculose, para todo o Brasil a partir de 1960: padronização do esquema composto por estreptomicina, ácido paraminosalicílico e isoniazida para os casos novos; esquemas com “fármacos de reserva” para os casos cirúrgicos; modificação dos critérios para internação dos pacientes; entre outras medidas. No Rio Grande do Sul, por exemplo, os resultados colhidos foram modestos, pois em 1966, apesar de haver aumentado três vezes, a taxa de cura continuava baixa (36,9%).^{17,22} Estudo que comparou a

evolução nas taxas de resistência do Instituto Clemente Ferreira, em São Paulo, mostrou queda da década de 60 para a de 80, e menos acentuada na de 70 para a de 80 (9,6% para 7,4%).¹³ É provável que essa redução tenha ocorrido pela melhor organização do programa de TB vigente na década de 70 e pela introdução dos fármacos de maior potência no tratamento, em particular pela administração conjunta da rifampicina +isoniazida, na década de 80.¹⁴

Atualmente, está em ação um sistema de vigilância epidemiológica da TBMR, que deverá evoluir para monitoramento de todos os casos de retratamento da doença, em nível nacional. Os fatos mais relevantes desde os últimos dez anos até o momento atual estão resumidos a seguir.

- 1995 - as experiências locais de instituições foram reconhecidas por parte da Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária do Ministério da Saúde, como: Hospital Sanatório Partenon (Porto Alegre), Instituto Clemente Ferreira (São Paulo), Hospital Raphael de Paula Souza (Rio de Janeiro).^{5,9} No mesmo ano foi criado o ambulatório do Centro de Referência Hélio Fraga em conjunto com o Hospital Raphael de Paula Souza, a princípio, como referência estadual.
- 1995 a 1998 - foi desenvolvido o Protocolo Multicêntrico para tratamento de casos de TBMR, objetivando validar um regime terapêutico padronizado.⁹
- 1996 e 1997 - foi desenvolvido o I Inquérito Nacional de Resistência dos Fármacos Anti-TB no Brasil, com os primeiros resultados publicados em 1999.² Nesse mesmo ano foi feito o registro de todos os fármacos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e estabelecidos os mecanismos de compra sistemática do esquema. Laboratórios estatais passaram a produzir a maioria dos fármacos utilizados, mantendo-se apenas a terizidona como comprado no mercado internacional.
- 2000 - o Ministério da Saúde considerou o regime composto pela associação de ofloxacino, amicacina ou estreptomicina, etambutol, terizidona e clofazimina validado, iniciando a vigilância epidemiológica com a notificação de casos “em tratamento” naquele ano; ao mesmo tempo, foi criado um banco de dados para a Vigilância Epidemiológica da TBMR.
- 2004 - a implementação do Sistema de Vigilância Epidemiológica da TBMR teve continuidade pelo convênio de cooperação técnica entre o Ministério da Saúde, Centro de Referência Hélio Fraga e o Projeto *Management Sciences of Health*.

* Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Centro de Referência Hélio Fraga. Guia de Condutas para tuberculose multirresistente. Rio de Janeiro; 2006.

Tabela 1. Padrão de resistência detectado no I Inquérito Nacional de Resistência.² Brasil, 1996-1997.

Fármaco	Resistência (%)	
	Primária	Adquirida
Rifampicina (R)	0,2	0,8
Isoniazida (H)	3,5	6,7
Etambutol (E)	0,1	0,2
Eestreptomicina (S)	2,5	3,9
MR: RH	0,9	5,7
MR: RHS	0,3	1,4
Total	9,2	21,8

MR: multirresistente ou resistente à rifampicina + isoniazida

- 2005 - foi desenvolvido estudo de controle de qualidade de todos os fármacos de primeira e segunda linhas utilizados no controle da TB,* incluindo os de TBMR, revelando resultados satisfatórios quanto à sua eficácia.
- 2006 - teve início o II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Anti-Tuberculose. A amostra representativa para o País deverá revelar o atual padrão de resistência aos medicamentos de primeira e segunda linhas em casos ambulatoriais e hospitalares.**

Situação atual da resistência no Brasil

Estudo realizado no Brasil sobre a resistência primária aos fármacos, realizado entre 1986 e 1989, mostrou percentuais de resistência à isoniazida de 6,1% a 6,8% e à rifampicina de 0,4 a 0,6%; a resistência a dois ou mais fármacos alcançou quase 3%. O total de resistência primária, considerando-se todos os resistentes a pelo menos um fármaco, foi de 15,2% em 1986 e de 11,5% em 1989. Estes dados são semelhantes àqueles obtidos nos estudos^{13,14} de diferentes séries, na década de 1970. Observou-se maior taxa de resistência primária na região Norte do que Sul e Sudeste e elevada taxa de resistência primária à estreptomicina, na ordem de 7,2%. Isso provavelmente indicava infecção anterior aos anos 80, portanto casos de re-infecção endógena, posto que não é preconizado o uso da estreptomicina no tratamento de casos novos de TB, a não ser em situações especiais.¹⁴

No inquérito mundial da resistência, coordenado pela Organização Mundial da Saúde e União Internacional Contra a Tuberculose, entre 1995 e 1996, o Brasil participou com amostra de 2.888 cepas originárias de pacientes atendidos ambulatorialmente, tratados (N=793)

Tabela 2. Grupos farmacológicos e medicamentos produzidos desde 1945, disponíveis para o tratamento da tuberculose.

Grupo farmacológico	Medicamento
Derivados da ansamicina	Rifampicina
	Rifabutina
	Rifapentina
	Rifalazil
	Ofloxacino
Derivados da quinolona	Ofloxacino
	Levofloxacino
	Gatifloxacina
	Moxifloxacino
	Enofloxacina
	Clinofloxacino
	Sparfloxacina
Aminoglicosídeos	Estreptomicina
	Amicacina
	Canamicina
Polipeptídeo	Capreomicina
Bacteriostático	Etambutol
Bactericidas	Isoniazida
	Cicloserina ou Terizidona
	Ácido paraminosalicílico
	Etionamida / Protionamida / Morfozinamida
	Pirazinamida
	Clofazimina
	Linezolide

e não tratados previamente (N=2.095).^{2,26} Observou-se diferença entre a taxa global de multirresistência (rifampicina + isoniazida e/ou outros fármacos) dos pacientes não tratados previamente (0,9%) e já tratados (5,4%), reiterando a importância do uso prévio de medicamentos como indicador clínico de resistência.²

PADRÃO DE RESISTÊNCIA E PERSPECTIVAS MEDICAMENTOSAS

O I Inquérito Nacional de Resistência² (1996 a 1997) teve amostragem representativa para o País: no total de seis mil casos ambulatoriais, entre os nunca tratados e retratados. A Tabela 1 mostra o padrão de resistência encontrado.

Desde 1945, com a descoberta da pirazinamida e posteriormente da estreptomicina, poucos fármacos foram produzidos para o tratamento da TB, sobretudo em

* Bento C, Rocco N. A incidência da tuberculose no Rio Grande do Sul de 1940 a 1960. In: Anais dos XI Congresso Nacional de Tuberculose e VI Congresso Brasileiro de Doenças Torácicas. Porto Alegre: Universidade do Rio Grande do Sul; 1961. p. 938-945.

** Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Centro de Referência Hélio Fraga. Guia de Condutas para Tuberculose Multirresistente. Rio de Janeiro; 2006.

Tabela 3. Grupos e substâncias em estudo e perspectivas medicamentosas na tuberculose.

Grupo /substância	Fase de estudo /Ação
Novas quinolonas: moxifloxacino, sparfloxacino, CS 940, DU 6859a	Têm melhor biodisponibilidade e difusão tecidual em pulmão, menor resistência cruzada, uso oral melhor que injetável.
Gatifloxacina	Estudos em fase 3.
Derivadosnitroimidazólicos: metronidazole, PA 824, OPC67683	Estudos em fase 1 e de atividade bactericida precoce. Ação intracelular, e em populações latentes, bactericida in vitro. Possibilidade de uso em formas resistentes.
Derivado da pirazinamida: n-hidroxi-pirazinamida-4-óxido. Diamina (SQ109) ou análogos do etambutol	Fase 1 de estudo. Dois, em fase pré-clínica de estudo. SQ109 em fase 1 de estudo com voluntários humanos.
Diarylquinolina (TMC207)	Atua na enzima ATP-sintase. Sensível e resistente, não tem resistência cruzada com outros fármacos anti-TB; possibilidade de uso em outras micobactérias.
Fenazinas: clofazimina, tioridazina, clorpromazina, B746, B4101	Estudos pré-clínicos, em fases 1 e 2.
Oxazolidinonas: Linesolide	Pré-clínico. Altamente bactericida, similar à RH in vitro (experiência clínica em multirresistência na Argentina e Rússia, México); tem alto custo. Não tem resistência cruzada com outros fármacos. Risco: neutropenia e neuropatias periféricas.
PNU-10: Análogo da linezolida	Apenas descoberta da molécula.
Derivado pirrólico (Pyrrole II3858)	Fase 1 de estudo, na Índia.
Talidomida	Efeito supressor de TNF α , quando associada a outros fármacos.
Vacinas	Visando a terapia gênica.

comparação com outras doenças.²⁶ A Tabela 2 resume os medicamentos já produzidos até a atualidade.

A Tabela 3 resume as principais substâncias e grupos farmacológicos em estudo atualmente e linhas de pesquisa para o tratamento da TB.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evitar a seleção de resistência é sabidamente a mais importante premissa no tratamento da TB.^{8,19,21} Mesmo a complexidade da doença *per se* e a dificuldade no manejo do paciente com tratamentos longos e de eficácia menor do que os esquemas convencionais, ao alto custo dos fármacos e da propeidética necessária ao acompanhamento do tratamento. Além disso, há o sofrimento humano resultante da gravidade das sequelas dessa forma de TB, que muitas vezes excluem o paciente do mercado de trabalho por incapacidade funcional, na sua idade mais produtiva.^{1,18} Neste aspecto, destaca-se que entre os casos de TB notificados ao Sistema de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde, a faixa etária predominante (50,1% dos casos) está entre 20 a 40 anos, e que a frequência de co-infecção pelo HIV é mais baixa do que a média nacional entre os casos de TB (Tabela 4).

Num cenário prospectivo para a TBMR, consideram-se prioridades como linhas de investimento e de pesquisa, os campos da prevenção, do diagnóstico e do tratamento.

Tabela 4. Casos de tuberculose multirresistente notificados ao Sistema de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde e frequência de co-infecção pelo HIV, entre 1995 e 2007.

Ano	TBMR N	TBMR/HIV + N	%
1995-1999	292	20	7
2000	308	25	8
2001	336	19	6
2002	333	21	6
2003	318	28	9
2004	319	23	7
2005	399	31	8
2006	328	22	7
2007*	116	9	8
Total	2.749	198	7

* Dados parciais

Fonte: Banco de dados da VE TBMR, Centro de Referência Hélio Fraga, junho 2007.

TBMR: Tuberculose multirresistente

Para o controle da transmissão seriam prioritários investimentos na implementação da estratégia DOTS, na melhor efetividade dos esquemas de curta duração, prevenindo a emergência de formas resistentes; e o uso cada vez maior da epidemiologia molecular na descrição de micro epidemias, e na detecção de *clusters*.

Para o diagnóstico, seria estratégico: a melhoria da confiabilidade dos testes de sensibilidade disponíveis, com rígido controle de qualidade dos resultados fornecidos; a validação de métodos novos e rápidos; a estudos com marcadores moleculares e imunológicos; a padronização de concentrações inibitórias mínimas individuais de fármacos para determinação de resistência; estudos para validação de marcadores clínicos de resistência, com base na história terapêutica.

Para o tratamento, as prioridades seriam a validação dos testes de sensibilidade para os fármacos mais novos e o monitoramento de concentrações inibitórias mínimas de cada um deles, visando ao aumento de eficácia dos regimes e a descoberta de fármacos que possam propiciar novos regimes terapêuticos. Nesse sentido, o

momento atual é de extrema relevância, com estudos de sete fármacos, de diversos grupos farmacológicos e em diferentes fases, pré clínicas e clínicas, o que não ocorria desde o advento da rifampicina, há quase 40 anos.^{1,18} De acordo com a *Global Alliance for TB Drug Development*, para desenvolvimento de fármacos anti-TB, estão em estudo: uma diarilquinolina, dois análogos e derivados nitroimidazólicos, além de inibidores das enzimas translocase e sintase. Esses estudos ainda têm por objetivo possibilitar a composição de regimes de tratamento com menos doses e menor tempo de duração.

Outro desafio a ser vencido será a redução dos preços de mercado, em particular dos medicamentos de segunda e terceira linhas. Isso pode ser alcançado pela ação de instituições supranacionais como: Fundo Global para Aids, Tuberculose e Malária, a *Global Alliance for TB Drug Development*, o Comitê Linha Verde (*Green Light Committee*). E, finalmente, para o controle, a prioridade será testar e validar regimes ou fármacos, de acordo com critérios de efetividade e de plausibilidade.

REFERÊNCIAS

- Bates JH. Tuberculosis chemotherapy. The need for new antituberculosis drugs is urgent. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(4):942-3.
- Braga JU, Werneck Barreto A, Hijjar MA. Nationwide survey of tuberculosis drug resistance in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1993;3(Supl 1):121.
- Caminero Luna JA. Guía de la tuberculosis para Médicos Especialistas. Paris: Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias; 2003.
- Canetti G, Rist N, Grosset J. Measurement of sensitivity of the tuberculous bacillus to anti-bacillary drugs by the method of proportions. Methodology, resistance criteria, results and interpretation. *Rev Tuberc Pneumol (Paris).* 1963; 27:217-72.
- Castelo Filho A, Kritski AL, Barreto AW, Lemos ACM, Ruffino Netto A, Guimarães CA, et al. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. *J Bras Pneumol.* 2004;30(Supl 1): S57-S86.
- Centers for Disease Control and Prevention. Extensively drug-resistant tuberculosis – United States, 1993-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56(11):250-3.
- Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF Huynh ML, Goble M, Iseman MD. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169(10):1103-9.
- Cole ST. *Mycobacterium tuberculosis*: drug resistance mechanisms. *Trends Microbiol.* 1994;2(10):411-5.
- Dalcolmo MP, Fortes A, Melo FF, Motta R, Ide Netto J, Cardoso N, et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *J Pneumol.* 1999;25(2):70-7.
- Fox W. General considerations in the choice and management of regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc.* 1972;47:49-67.
- Fox W, Mitchison DA. Short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1975;111(3):325-53.
- Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, Fujiwara PI, Crawford JT, Nivin B, et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *JAMA.* 1996;276(15):1229-35.
- Fiúza de Melo FA, Ide Neto J, Seiscento M, Pinto JA, Afiune JB. Tuberculose multirresistente. *J Pneumol.* 1993;19:73-81.
- Fiúza de Melo FA, Afiune JB, Ribeiro LHG, De Felice 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.
- Fujiwara P, Cook SV, Rutheford CM, Crawford JT, Glickman SE, Kreiswirth BN, et al. A continuing survey of drug-resistant tuberculosis, New York city, April 1994. *Arch Intern Med.* 1997;157(5):531-6.
- Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet.* 2006; 368(9547):1554-6.
- Gerhardt Filho G, Hijjar MA. Aspectos epidemiológicos da tuberculose na Brasil. *J Pneumol.* 1993;19(1):4-10.
- Migliori GB, Lodenkemper R, Blasi F, Raviglione MC. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? *Eur Respir J.* 2007;29(3):423-7.
- Mitchison DA. Antimicrobial therapy of tuberculosis: justification for currently recommended treatment regimens. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(3):307-15.
- Mitchison DA. Drug Resistance in tuberculosis. *Eur Respir J.* 2005;25(2):376-9.
- Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133:423-30.
- Picon PD, Rizzon CFC, Freitas TM, Azevedo SNB, Gutierrez RS. Resultados do tratamento. In: Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP, editores. Tuberculose: Epidemiologia, Diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda; 1993. p.504-23.
- Shah NS, Wright A, Bai GH, Barrera L, Boulahbal F, Martín-Casabona N, et al. Worldwide emergence of extensively drug resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(3):380-7.
- Silva MS, Senna SG, Ribeiro MO, Valim AR, Telles MA, Kritski AL, et al. Mutations in KatG, inhA and ahpC genes of Brazilian isoniazid resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 2003;41(9):4471-74.
- Telenti A. Genetics of drug resistance in tuberculosis. *Clin Chest Med.* 1997;18(1):55-64.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva; 2006.
- Zang Y, Young D. Molecular genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother.* 1994;34(3):313-9.