

Artigo original

Tratamento da Tuberculose Sensível e Resistente Treatment of Drug-Sensitive and Drug-Resistant Forms of Tuberculosis

Margareth P. Dalcolmo^{1,2,3,4}

RESUMO

O diagnóstico precoce e o tratamento efetivo são as principais medidas para o controle da tuberculose. Esquemas terapêuticos padronizados, fornecimento gratuito de medicamentos, de acordo com a complexidade do caso e da unidade de saúde, como se recomenda no Brasil, compõem o cenário adequado para a administração e o controle do tratamento.

A estratégia de tratamento diretamente observado, recomendada pela Organização Mundial da Saúde, foi adotada no Brasil como política de governo desde a década passada e se soma às medidas anteriores para melhorar o controle da tuberculose.

Esse artigo descreve o histórico da quimioterapia antituberculose e sua evolução com os regimes para formas sensíveis e multirresistentes, assim como as modificações efetuadas no sistema de tratamento da tuberculose no Brasil, à luz das normas nacionais atuais.

Descritores: Tuberculose/terapia; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Tuberculose extensivamente resistente.

ABSTRACT

Early diagnosis and effective treatment are the principal means of ensuring tuberculosis control. The appropriate scenario in which to administer and monitor treatment includes standardized treatment regimens and the provision of medications free of charge, according to the complexity of the case and the health facility infrastructure, as recommended in Brazil.

The directly observed treatment, short course strategy, recommended by the World Health Organization, was adopted as a governmental policy in Brazil more than a decade ago. This strategy complements previously implemented measures for the control of tuberculosis.

This article describes the history of antituberculosis chemotherapy and regimens for treating drug-sensitive and multidrug-resistant forms, as well as changes to the national system of tuberculosis treatment in Brazil, in view of the current Brazilian guidelines.

Keywords: Tuberculosis/therapy; Tuberculosis, Drug-Resistant; Extensively Drug-Resistant Tuberculosis.

1. Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

3. Comitê Técnico do Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde – PNCT/MS – Brasília (DF) Brasil.

4. Comissão de Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília (DF) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Margareth Pretti Dalcolmo. Estrada de Curicica, 2000, Jacarepaguá. CEP: 22780-192, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 55 21 2448-6846. E-mail: margarethdalcolmo@ensp.fiocruz.br.

INTRODUÇÃO

A era da quimioterapia da tuberculose se inicia no final da década de 40, com a descoberta da estreptomina, utilizada em monoterapia, conforme os primeiros trabalhos publicados pelo Conselho Médico Britânico. A constatação do rápido desenvolvimento de resistência à estreptomina levou à descoberta e a testes de novos fármacos (1), como ácido para-aminossalicílico (PAS), isoniazida, pirazinamida, tiossemicarbazona, cicloserina, canamicina, etionamida, etambutol e capreomicina.

Os primeiros ensaios já demonstravam a necessidade de uma combinação farmacológica no tratamento como a principal medida para se prevenir a resistência. Nos anos 50, surge o primeiro regime poliquimioterápico, composto por estreptomina, PAS e isoniazida, administrados por 24 meses. A longa duração e a difícil aceitação do PAS justificaram buscar regimes mais eficazes, mais curtos e mais toleráveis. Na década de 60, o PAS foi gradualmente substituído pelo etambutol, e o regime tríplice, com estreptomina, isoniazida e etambutol, foi encurtado para 12 meses (1,2).

A rifampicina foi introduzida na terapêutica em 1971 e é um marco no tratamento da tuberculose por sua potente atividade esterilizante, tanto na fase de multiplicação rápida, quanto na fase de manutenção. Sua incorporação aos esquemas possibilitou a redução do tempo de tratamento de 12 para 6 meses, com a chamada curta duração (1,2).

O uso adequado e as doses corretas, somados à adesão do paciente, resultam no sucesso terapêutico, e a negatização ao final da fase intensiva do tratamento prediz uma evolução favorável naqueles indivíduos bacilíferos. Os indicadores para determinar a efetividade de tratamento são a cura, o abandono, a falência e o óbito, e se considera que um bom programa de controle da tuberculose alcance pelo menos 85% de cura. O conjunto de medidas idealizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o aumento da adesão é a estratégia *directly observed treatment, short-course* (DOTS), que envolve a organização dos serviços, a provisão de fármacos de qualidade assegurada e a supervisão das tomadas de medicamentos.

Nas últimas décadas, dois grandes desafios impactaram as reconhecidas dificuldades de controle da tuberculose: a pandemia de HIV/AIDS, a tuberculose multirresistente (TBMR), e a *extensively drug-resistant tuberculosis* (XDR-TB, tuberculose extrarresistente), revelando a necessidade de novos fármacos, com menos interações medicamentosas, e de regimes mais eficazes e mais curtos para casos de resistência. Desde a descoberta da rifampicina, não se observava novas moléculas em estudos clínicos com ação bactericida contra o *Mycobacterium tuberculosis*, como na atualidade. Entre esses novos compostos, os mais promissores são uma diarilquinolina e uma oxazolidinona, ambas com estudos em andamento, em fases II e III, assim

como um estudo de fase III (Quadro 1). A perspectiva de uso clínico, entretanto, não ocorrerá antes dos próximos dois anos (3).

Quadro 1 - Fármacos antituberculose em estudo.

| Classe | Fase | Forma de tuberculose |
|-------------------------|------|------------------------------|
| Fluoroquinolonas | II | sensível ^a |
| Diarilquinolina TMC 207 | II | TBMR ^b |
| Oxazolidinona PA-824 | II | sensível ^a |
| OPC 67683 | II | TBMR ^a |
| Linezolid | II | sensível e TBMR ^b |
| Etilenodiamina Q109 | Ib | |
| Pirrol LL-3858 | Ib | |

^aEstudo concluído.

^bEstudo em andamento, inclusive no Brasil.

O tratamento da tuberculose tem como base duas premissas bacteriológicas: o comportamento do metabolismo do bacilo e sua localização na lesão tuberculosa. É o que justifica utilizar fármacos com capacidade bactericida precoce, objetivando reduzir a população bacilar e, conseqüentemente, o surgimento de resistência aos medicamentos administrados simultaneamente (3,4). Essa redução rápida da população bacilar resulta em menor infectividade do caso. Cada população micobacteriana tem uma proporção de mutantes com resistência natural, num determinado número de microorganismos, conforme demonstrado no Quadro 2. As mutações naturais se reduzem drasticamente com a ação conjunta dos medicamentos, sobretudo aqueles com atividade bactericida precoce.

Quadro 2 - Frequência de mutantes resistentes aos fármacos.

| Medicamentos | Frequência |
|--------------|--|
| Rifampicina | 1 mutante resistente/10 ⁷⁻⁸ bacilos |
| Isoniazida | 1 mutante resistente/10 ⁵⁻⁶ bacilos |
| Etambutol | 1 mutante resistente/10 ⁵⁻⁶ bacilos |
| Pirazinamida | 1 mutante resistente/10 ²⁻⁴ bacilos |
| Estreptomina | 1 mutante resistente/10 ⁵⁻⁶ bacilos |
| Etionamida | 1 mutante resistente/10 ³⁻⁶ bacilos |

Adaptado de Canetti et al. (1,2).

Assim se localizam as três populações bacilares nas lesões pulmonares: intracelular (macrófagos), de crescimento lento em pH ácido; em lesão caseosa (fechada), de crescimento intermitente em pH ácido ou neutro; e na parede da cavidade, de crescimento rápido em pH neutro. Na composição do esquema adequado, é importante incluir fármacos com atividades diferenciadas, com alvo nas três populações, com suas particulares velocidades de crescimento e pH. Os fármacos com atividade esterilizante atuam basicamente na população intramacrofágica, prevenindo as recidi-

vas, enquanto outros atuam nas populações na parede das cavidades.

SISTEMA DE TRATAMENTO NO BRASIL

Desde 1979, com a introdução da rifampicina, o sistema de tratamento para tuberculose recomendado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) assim se compôs: Esquema I* (2RHZ/4RH), para pacientes novos; Esquema IR (2RHZE/4RH), para pacientes após cura ou abandono; Esquema II (2RHZE/7RH), para meningoencefalite; Esquema III (3SEEtZ/9EEt), para falência dos esquemas anteriores; e Esquema para TBMR.

Em 2009, uma substantiva revisão, seguindo recomendações do Comitê Técnico Assessor do PNCT foi efetuada (4). As principais modificações adotadas foram as seguintes:

- Introdução de um quarto fármaco, etambutol, na fase intensiva do tratamento para todas as formas e idades, a partir de 10 anos (2RHZE/4RH)
 - Adoção da apresentação em comprimidos com doses fixas combinadas, 4 em 1 (RHZE), para a fase intensiva, e 2 em 1 (RH), para a fase de continuação
 - Formulações de comprimidos em substituição às cápsulas
 - Adequação das doses de isoniazida e pirazinamida para 300 mg/dia e 1.600 mg/dia, respectivamente
 - Abolição dos esquemas de retratamento, denominados IR e III

Assim, os esquemas atualmente preconizados são:

Esquema Básico (4RHZE/2RH)

Indicado para todos os casos novos e para formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto meningoencefalite), bem como nos casos de recidiva e retorno após abandono (Quadro 3). Para os menores de 10 anos, permanece o esquema anterior, RHZ.

Justificativas para a revisão efetuada no Brasil

A principal justificativa para a introdução do quarto fármaco no esquema básico foi a constatação do aumento, na última década, da resistência primária à isoniazida, de 4,4% para 6,0% (II Inquérito Nacional de Resistência, dados não publicados) e de resistência à rifampicina, de 0,2% para 1,5%. Seu longo e ininterrupto tempo de uso, de mais de seis décadas no país, revela uma curva histórica e esperada de aumento de resistência à isoniazida. A escolha do etambutol tem como racional a evidência de que os fármacos rifampicina, estreptomina e etambutol, quando associados à isoniazida, mostram maior capacidade de reduzir a falência de tratamento por seleção de cepas resistentes. Assim, o acréscimo do etambutol ao esquema evita o risco de falência e reduz o risco de recidiva em casos de resistência primária à rifampicina ou isoniazida (4,5).

A combinação (RHZE) em um mesmo comprimido (dose fixa combinada) na fase intensiva do tratamento é recomendada, há mais de década, pela OMS, como estratégia de adesão e operacionalização. As vantagens são minimizar erros de prescrição, diminuir o número de comprimidos, gerar melhor aceitação pelo paciente, facilitar a supervisão e melhorar a logística do controle farmacêutico (4,6).

Para a faixa etária abaixo de 10 anos, permanece o esquema com três fármacos: rifampicina (10 mg/kg), isoniazida (10 mg/kg) e pirazinamida (35 mg/kg). Embora aceito pela OMS, a justificativa para não introduzir o etambutol no Brasil foi a dificuldade de se identificar precocemente a neurite óptica nesse grupo, e de não existir formulações pediátricas de RHZE em doses combinadas, até o momento.

A revisão de normas nacionais recomenda esquemas para intolerância a um medicamento: intolerância à rifampicina: 2HZES₅/10HE; intolerância à isoniazida: 2RZES₅/7RE; intolerância à pirazinamida: 2RHE/7RH; e intolerância ao etambutol: 2RHZ/4RH. Igualmente, as seguintes recomendações para manejo de casos foram reforçadas ou introduzidas (4,5):

- Teste anti-HIV para todos os casos de tuberculose
- Supervisão de tratamento, independentemente de fatores de risco de abandono
- Casos resistentes e esquemas especiais tratados em unidades de referência
- Cultura e teste de sensibilidade para todos os casos de retratamento, considerando que o tratamento anterior é um preditor de resistência
- Para os casos com baciloscopia positiva no final

Quadro 3 - Esquema básico.

| Regime | Fármacos | Peso corporal, kg | Dose |
|---|----------|-------------------|--|
| 2RHZE (Fase intensiva, com 2 meses de duração) | RHZE | Até 20 | R: 10 mg/kg H: 10 mg/kg Z: 35 mg/kg E: 25 mg/kg |
| | | 20 a 35 | 2 comprimidos |
| | | 36 a 50 | 3 comprimidos |
| | | > 50 | 4 comprimidos |
| 4RH (Fase de manutenção, com 4 meses de duração) | RH | Até 20 | R: 10 mg/kg H: 10 mg/kg Z: 35 mg/kg E: 25 mg/kg |
| | | 20 a 35 | 2 comprimidos |
| | | 36 a 50 | 3 comprimidos |
| | | >50 | 4 comprimidos |

R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida; e E: etambutol.

*Na descrição dos esquemas, utilizamos as seguintes abreviaturas: R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomina; e Et: etionamida.

do segundo mês de uso do esquema básico, realizar testes de sensibilidade para a detecção precoce de resistência

ESQUEMAS E RECOMENDAÇÕES PARA TUBERCULOSE RESISTENTE EM ADULTOS E ADOLESCENTES

No advento de monorresistência, proceder da seguinte forma:

- Resistência à rifampicina: utilizar o esquema 2HZES/10HE
- Resistência à isoniazida: utilizar o esquema 2RZES/4RE
- Prorrogar a segunda fase do esquema básico para sete meses se justifica quando a monorresistência for identificada nessa fase do tratamento. Para tanto, é necessário observar a evolução clínico-radiológica e bacteriológica, assim como a adesão e o histórico terapêutico

No advento de polirresistência, proceder da seguinte forma:

- Resistência à rifampicina ou isoniazida + outro fármaco: esquemas individualizados, de acordo com o teste de sensibilidade

No advento de multirresistência:

- Resistência à rifampicina e isoniazida, resistência à rifampicina e isoniazida e outro(s) fármaco(s) de primeira linha, ou falência do esquema básico (persistência de baciloscopia positiva ao final do tratamento; fortemente positivos (++) ou (+++)) no início, mantendo-se assim até o quarto mês; ou positividade inicial seguida de negatificação e nova positividade a partir do quarto mês de tratamento): ver Quadro 4

Quadro 5 - Esquemas especiais para hepatotoxicidade.

| Doença hepática prévia | Sintomas | TGO/TGP | Esquema |
|---|-------------|--|---|
| SIM (Hepatite viral aguda; hepatopatia crônica viral, autoimune ou criptogênica) | Sem cirrose | > 3 x LSN | 2SRE/7RE 2SHE/10HE 3SEO/9EO |
| | | < 3 x LSN | Esquema básico |
| Hepatopatia alcoólica, esteatose hepática, hepatite alcoólica | Com cirrose | | 3SEO/9EO |
| NÃO Sem doença hepática prévia (hepatotoxicidade após o início do tratamento) | Icterícia | 5 x LSN (ou 3 x LSN com sintomas) | Reintrodução RE → H → Z Reintrodução do Esquema básico ou substituto |
| | | Persistência de 5 x LSN por 4 semanas ou casos graves de tuberculose | 3SEO/9EO |

TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica; LSN: limite superior da normalidade; S: estreptomicina; R: rifampicina; E: etambutol; H: isoniazida; e O: ofloxacina.

As reações adversas leves aos medicamentos podem ser controladas com procedimentos para o alívio dos sintomas, evitando-se ao máximo modificar o esquema original. A recomendação do PNCT é que esses

Quadro 4 - Esquema para tuberculose multirresistente.^a

| Regime | Fármacos | Dose por faixa de peso | | | | Meses |
|---------------------------------------|----------------|------------------------|----------------|------------------|------------------|-------|
| | | Até 20 kg | 21 a 35 kg | 36 a 50 kg | > 50 kg | |
| 2S5ELZT Fase intensiva 1ª etapa | Estreptomicina | 20 mg/kg/dia | 500 mg/dia | 750-1.000 mg/dia | 1.000 mg/dia | 2 |
| | Etambutol | 25 mg/kg/dia | 400-800 mg/dia | 800-1.200 mg/dia | 1.200 mg/dia | |
| | Levofloxacina | 10 mg/kg/dia | 250-500 mg/dia | 500-750 mg/dia | 750 mg/dia | |
| | Pirazinamida | 35 mg/kg/dia | 1.000 mg/dia | 1.500 mg/dia | 1.500 mg/dia | |
| | Terizidona | 20 mg/kg/dia | 500 mg/dia | 750 mg/dia | 750-1.000 mg/dia | |
| 4S3ELZT Fase intensiva 2ª Etapa | Estreptomicina | 20 mg/kg/dia | 500 mg/dia | 750-1.000 mg/dia | 1.000 mg/dia | 4 |
| | Etambutol | 25 mg/kg/dia | 400-800 mg/dia | 800-1.200 mg/dia | 1.200 mg/dia | |
| | Levofloxacina | 10 mg/kg/dia | 250-500 mg/dia | 500-750 mg/dia | 750 mg/dia | |
| | Pirazinamida | 35 mg/kg/dia | 1.000 mg/dia | 1.500 mg/dia | 1.500 mg/dia | |
| | Terizidona | 20 mg/kg/dia | 500 mg/dia | 750 mg/dia | 750-1.000 mg/dia | |
| 12ELT Fase de manutenção | Etambutol | 25mg/kg/dia | 400-800 mg/dia | 800-1.200 mg/dia | 1.200 mg/dia | 12 |
| | Levofloxacina | 10 mg/kg/dia | 250-500 mg/dia | 500-750 mg/dia | 750 mg/dia | |
| | Terizidona | 20 mg/kg/dia | 500 mg/dia | 750 mg/dia | 750-1.000 mg/dia | |

S: estreptomicina; E: etambutol; L: levofloxacina; Z: pirazinamida; e T: terizidona.

^a Conduta na tuberculose extrarresistente: resistência à RH + uma fluoroquinolona + um injetável de segunda linha: utilizar amicacina, canamicina e capreomicina, em esquemas individualizados.

regimes especiais sejam conduzidos por especialistas, em unidades de referência, e notificados ao Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose, adotado no Brasil.

Os efeitos adversos mais graves (Quadro 5), que justificam a suspensão dos fármacos, são a hepatotoxicidade (causada por isoniazida, rifampicina e pirazinamida) e a neurite óptica (causada pelo etambutol).

REFERÊNCIAS

1. Mitchison DA. Infectivity of patients with pulmonary tuberculosis during chemotherapy. *Eur Respir J* 3:385-386, 1990.
2. Caminero JA. Guia de la Tuberculosis para Medicos Especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), 2003;390 pgs.
3. Dalcolmo MP, Andrade MK, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Multi drug resistant tuberculosis in Brazil: history and control. Revista de Saúde Pública* 41(sup 1):34-42, 2007.
4. Ministério da Saúde. Manual de Normas para a Tuberculose, edição 2011.
5. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia SBPT. III Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. *J Bras Pneumol* 35(10):1018-48, 2009.
6. WHO. World Health Organization. Guidelines for the programatic management of drug-resistant tuberculosis emergency, update – Ed. 2008.