

Considerações sobre a situação atual da produção de medicamentos para o tratamento da tuberculose no Brasil

Nota prévia: Este texto se baseou no trabalho seminal executado pelo Professor Andre Gemal, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, para o Projeto InCo TB, da Fundação Bill & Melinda Gates - PNCT, em 2011.

Margareth Pretti Dalcolmo

Médica pneumologista - Pesquisadora da FIOCRUZ

Membro do Comitê Técnico Assessor do PNCT/MS

Professora adjunta da PUC – RJ

Membro do grupo Força-Tarefa para Tuberculose da OMS

Lista de Abreviaturas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CTA	Comitê Técnico-Assessor
E	Etambutol
FDC	Dose fixa combinada (<i>Fixed-dose combination</i>)
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos do Ministério da Ciência e Tecnologia
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GDF	<i>Global Drug Facility</i>
GLC	<i>Green Light Committee</i>
H	Isoniazida
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
LPPF	Laboratório Público de Produção Farmacêutica
MS	Ministério da Saúde
MSH	<i>Management Sciences for Health</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
R	Rifampicina
TB	Tuberculose
TBGA	<i>Tuberculosis Global Alliance</i>
TBMDR	Tuberculose multirresistente
TDO/DOT	Tratamento diretamente observado
USAID	<i>United States Agency for International Development</i>
Z	Pirazinamida

- 4:1 Medicamento constituído de quatro princípios ativos (RHZE) em uma única unidade farmacêutica, o comprimido.
- 2:1 Medicamento constituído de dois princípios ativos (RH) em uma única unidade farmacêutica, o comprimido

Apresentação

Este relatório tem por objetivo apresentar a situação atual do tratamento da tuberculose e da produção dos medicamentos utilizados no Brasil, considerando o estado da arte da capacidade nacional de produção, e as necessidades atuais. Essas considerações se dão à luz da substantiva revisão efetuada no sistema de tratamento da tuberculose no Brasil, pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) para o tratamento da tuberculose com uma formulação de quatro fármacos em dose fixa combinada (4:1 FDC), da mudança no regime de segunda linha, para retratamento de casos, e da perspectiva de aprovação de novos fármacos para formas resistentes, e de novos esquemas para formas sensíveis da doença .

Com as mudanças efetuadas, duas questões de alta relevância surgiram: 1. o Brasil necessitou comprar as formulações de fármacos combinados no mercado externo, em processo que se acompanhou de um acordo de transferência de tecnologia para a produção do 4:1, estabelecida com o laboratório Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz; 2. Parte dos fármacos recomendados para tratamento de segunda linha, igualmente não são disponíveis no mercado brasileiro, como Cicloserina ou seu análogo Terizidona, Capreomicina, Clofazimina e PAS (ácido paraminosalicílico). Até o presente momento, a despeito de fazer parte das Normas do PNCT desde 2010, com exceção da Terizidona, que tem sido comprada do mercado europeu nos últimos 15 anos, as demais não estão ainda disponíveis para uso no país.

As questões de financiamento, da manutenção e renovação da infraestrutura industrial, das compras de insumos pela Lei 8.666 de 1993, do avanço tecnológico e da correspondente incorporação das novas tecnologias são mencionadas. A ampliação do mercado dos Laboratórios Públicos de Produção Farmacêutica (LPPF) para a produção de medicamentos que atendam às exigências regulatórias nacionais e internacionais, com participação nas vendas e doações internacionais é recomendada, à luz dos interesses específicos dos diferentes setores envolvidos. Igualmente, conceitos de acesso expandido, na perspectiva de novos tratamentos, e de farmacovigilância, reconhecidos como pontos ainda frágeis na produção e no controle da tuberculose, são considerados.

Da epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que um terço da população mundial esteja infectada, quase 4,5 milhões de pessoas adoeceram e 1,8 milhão

morreram por TB em 2010. A TB é a 4ª causa de morte por doenças infecciosas e a 1ª entre pessoas vivendo com HIV/Aids. Entre os objetivos do milênio, as Nações Unidas e a OMS propõem que até 2050, a taxa de incidência seja de 1/100.000 habitantes por ano e, como meta intermediária, até 2015, de 25,9/100.000 habitantes por ano. Para o controle da doença, em 1993, a OMS declarou a TB uma emergência mundial e passou a recomendar a estratégia do tratamento diretamente observado - TDO/DOTS como resposta global para o controle da doença. Esta estratégia é composta por cinco componentes de uma linha de boas práticas para o controle: (1) compromisso político e garantia de recursos financeiros; (2) diagnóstico com qualidade; (3) tratamento supervisionado; (4) fornecimento e gestão eficaz de medicamentos e (5) monitoramento.

No Brasil, a despeito dos avanços observados nos últimos anos, com uma redução de 25% na incidência e 32% na mortalidade, de acordo com a série histórica de dez anos, demonstrada pelo Ministério da Saúde (MS), a tuberculose permanece um grande problema de saúde pública. O país ocupa a 19ª posição entre os 22 países de mais alta carga de tuberculose no mundo, com taxa de incidência de 37,9/100.000 habitantes. Em 2010, foram notificados 70.550 casos novos e 10.459 retratamentos (12,1% do total de casos) no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Para os próximos anos, a OMS estimou, por modelos matemáticos, que a taxa de incidência de tuberculose no Brasil seria de 46/100 mil, porém a taxa de notificação da doença, por todas as formas, revela um declínio consistente na incidência, nos últimos 10 anos, no total de 31%. Este cenário indica que a taxa de detecção foi de 82%; entretanto a tendência foi de aumento da captação de casos, pois em 1990 esta taxa foi de apenas 60%.

A tendência de redução da incidência da tuberculose que ocorreu no Brasil durante as últimas décadas não se deu de modo uniforme no tempo, nem homogêneo no território nacional. Distintas tendências são observadas quando se analisam as últimas três décadas. Se nos anos 80 havia uma redução anual de aproximadamente 5% da taxa de incidência, esta diminuiu para 3,5% nos anos 90, e no século XXI tem sido observada uma redução anual de aproximadamente 2,5%. Com a expectativa de eliminação da doença no mundo nos próximos 50 anos, seria necessária uma redução na incidência da ordem de 6% ao ano, globalmente.

Mesmo com a implementação de medidas de supervisão de tratamento, seguindo a estratégia DOTS, como política de governo, desde a década passada, alguns fatores podem explicar a menor velocidade de redução da incidência, no Brasil,

entre eles: a influência da epidemia da infecção pelo HIV e a ocorrência dos casos de tuberculose resistente aos fármacos anti-tuberculose, o processo de intensa urbanização e a mobilidade social de camadas mais pobres com conseqüente crescimento populacional nas regiões metropolitanas brasileiras; e ainda, as dificuldades advindas da construção do sistema único de saúde, em que pese o oportuno processo de descentralização das ações de controle da tuberculose e a implantação do modelo assistencial de atenção básica baseado na estratégia de saúde da família.

Da história da quimioterapia anti TB

A era da quimioterapia da tuberculose (TB) se inicia no final da década de 40, após a descoberta da estreptomicina (S), e sua utilização em monoterapia, conforme os seminais trabalhos publicados pelo *British Medical Council*. Com a constatação do rápido desenvolvimento de resistência à Estreptomicina (S), outros fármacos, nas duas décadas seguintes, foram descobertos e testados, em associação, tais como, Ácido Paraminosalicílico (PAS), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z), Tiosemicarbazona (TCZ), Cicloserina (CS), Kanamicina (KN), Etionamida (Et), Etambutol (E) e Capreomicina (CM).

Desde os primeiros ensaios, ficou demonstrada a necessidade de combinação de fármacos para o tratamento da tuberculose, e esse conhecimento incorporado pela comunidade científica como a principal medida para prevenir a resistência. No início da década de 50 surge o primeiro regime de tratamento da TB (padronizado em alguns países), utilizando já os conceitos da poliquimioterapia (com pelo menos três medicamentos), e composto por Estreptomicina, Ácido paramino salicílico e H, por um período de 24 meses. A longa duração do tratamento e a dificuldade de aceitação do PAS justificaram a busca de regimes de tratamento mais eficazes, com menor duração e melhor aceitação. Na década de 60, o PAS foi gradualmente substituído pelo E, e o regime de tratamento triplice, constituído por Estreptomicina, H e E, foi encurtado para 12 meses.

A Rifampicina (R), descoberta em 1966 e introduzida nos esquemas terapêuticos em 1971, representou o mais importante marco no tratamento da TB, devido à sua potente atividade esterilizante contra o *M. tuberculosis*, tanto na fase de multiplicação rápida, quanto na fase de manutenção de tratamento. Foi assim, a incorporação desse fármaco, na década de 70, na composição de esquemas de tratamento da TB, o que possibilitou a adoção de regimes com significativa redução do tempo de tratamento de 12 para 6 meses, conformando os chamados regimes de curta duração.

O atual regime para tratamento da TB, recomendado mundialmente, é composto de uma associação de fármacos de comprovada eficácia, utilizada desde a década de 70, quando ainda havia uma idéia de que finalmente o controle da TB seria alcançado. Esse conceito foi substituído pela evidência de que a efetividade do tratamento depende não só da disponibilidade de um regime associando fármacos eficazes, mas também de outros fatores, tais como, uma adequada estruturação dos programas de controle da TB, envolvendo ações para assegurar a adesão.

Medicamentos com controle de qualidade, o uso adequado e em doses corretas, em serviços de saúde organizados, objetivando a adesão do paciente, é a chave para o sucesso terapêutico. Os indicadores avaliados para determinar a efetividade de tratamento pelos programas de controle são: cura, abandono, falência e óbito. Considera-se que um programa de controle da TB deve assegurar a cura de pelo menos 85% dos pacientes.

Do momentum

O momento atual é ímpar, uma vez que, desde a descoberta da R, há 40 anos, não se observava, no cenário do desenvolvimento farmacológico para a tuberculose, o número de moléculas descobertas e em estudo, em diferentes fases. Um progresso significativo nesse sentido se verifica na última década na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos e regimes. Uma série de estudos de fases II e III objetivando reduzir o tempo de tratamento de formas sensíveis de tuberculose, incluindo a introdução de novos (ex: derivados quinolônicos gatifloxacina e moxifloxacino) ou doses diferentes de antigos fármacos (ex: rifamicinas, rifapentina) estão em desenvolvimento, com resultados esperados para 2013 e 2014. Resultados obtidos até o momento sugerem que a moxifloxacina seja o melhor fármaco para propiciar a redução do tempo de tratamento de formas sensíveis, de seis para quatro meses, em substituição ao E ou à H.

Pela primeira vez, ainda, em quase cinqüenta anos, novas moléculas para o tratamento de formas multirresistentes da tuberculose estão em processo de submissão regulatória nos Estados Unidos e na Europa. Dois novos compostos (uma diarilquinolina, denominada bedaquilina, e uma oxazolidinona, denominada delamanid) finalizaram estudos de fase IIb e iniciam outros de fase III para formas multirresistentes da doença, e tiveram seus dossiês submetidos às autoridades

regulatórias norteamericana (FDA) e europeia (EMA), com resultados de processo de aprovação acelerada, esperados para muito em breve. (quadro 1)

Quadro 1: Fármacos anti TB avaliados em estudos clínicos na atualidade.

Classe	Fase atual de estudo	Produtor/Financiador
Fluoroquinolonas	II para TB sensível (a)	TBGA / TDR/Bayer
Diarilquinolina TMC 207	II para TBMDR (b), iniciando Fase III	Tibotec/Janssen
Nitroimidazólicos PA-824 e OPC 67683	II para TB sensível (a) II para TBMDR (a)	TBGA Otsuka
Oxazolidinona-Linezolid	II para TB sensível e IIb para TBMDR	CDC/TBTC/NIH
Dipiperidina SQ609	I	Sequella Inc.
Sudoterb - Pirrol LL-3858	I	Lupin Pharma

(a) concluído. (b) em andamento, inclusive no Brasil

Da situação do tratamento no Brasil

Desde a década de 60, o Brasil distribui gratuitamente os medicamentos antituberculose. Com a implantação do regime chamado de curta duração (tratamento oral, por seis meses com a introdução da R), em 1980, em substituição a todos os regimes aplicados, por décadas, em ambiente hospitalar, e por longos períodos, o tratamento da TB no Brasil é fornecido exclusivamente no setor público, de acordo com as normas e protocolos recomendados pelo MS e com a chancela dos consensos das sociedades médicas.

O setor privado, quando diagnostica os casos, os refere para a esfera pública, e a rede privada de farmácias não oferta medicamentos de primeira nem a maioria dos de segunda linha para TB. Essa especificidade do tratamento da TB concentrada no setor público, as medidas de controle na dispensação dos medicamentos e o uso da R sempre em FDC com a H contribuíram de maneira significativa para manter a resistência a fármacos antituberculose baixa no Brasil, se comparada a outros países de alta carga. Vale lembrar que o Brasil não faz parte da lista dos 26 países de alta carga de multirresistência no mundo.

Os medicamentos são encomendados e adquiridos, de forma centralizada, pelo MS, de acordo com as previsões feitas pelo PNCT e encaminhadas pelo Departamento de Assistência Farmacêutica, do MS. A provisão se dá aos estados e municípios seguindo a mesma metodologia de demanda de casos.

Para os fármacos de segunda linha, em 2011 o Brasil aplicou pedido em regime especial aos mecanismos internacionais coordenados pela OMS, como *Global Drug Fund* (GDF) e o *Green Light Committee* (GLC). Este chamado regime especial se justifica porque via de regra os países aplicam a esses mecanismos, solicitando regimes completos para um determinado número de pacientes com resistência aos fármacos de primeira linha, essencialmente R e H (tuberculose multirresistente, TBMDR). Porém, como alguns dos fármacos recomendados são produzidos nacionalmente, apenas seriam necessários alguns, o que tornou o pedido brasileiro excepcional. Na prática, o fato é que, até o final deste exercício de 2012, não se verificou o recebimento dos mesmos, nem pelo mecanismo internacional, nem por aquisição mediada pela Organização Panamericana da Saúde (OPAS), o que seria possível, tendo em vista a cooperação existente nesse domínio.

Idealmente, os esquemas terapêuticos devem ser padronizados, com fornecimento gratuito dos medicamentos na rede pública de serviços, seguindo uma lógica de complexidade do caso e da unidade, como se implementa na realidade brasileira. O acompanhamento periódico dos pacientes, de acordo com a estratégia DOTS ou TDO preconizada pela OMS, e adotada pelo Brasil como política de governo para a tuberculose, desde a década passada, compõe o cenário adequado para o controle do tratamento. O MS adotou e o PNCT recomenda o TDO no país, e se estima que 40% dos pacientes estejam sendo tratados nas unidades de saúde com este tipo de supervisão. Na prática, o sistema de diagnóstico e tratamento da doença permite que estes sejam feitos de início, pelas equipes de Saúde da Família ou nas Unidades Básicas de Saúde dos municípios.

A produção, a distribuição, e em particular, o acesso aos medicamentos são determinantes no controle da doença. Nesse sentido, o acesso aos medicamentos é a parte visível do problema: assegurar o acesso exige um complexo trabalho prévio incluindo as etapas de planejamento e gestão dos processos administrativos. Além disso, para garantir que os medicamentos e esquemas tenham efetividade, devem estar asseguradas a regularidade no provimento à população e o controle de qualidade.

Contexto da produção e uso de medicamentos para a TB no Brasil

Medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose

A OMS recomenda os fármacos do Quadro 2 no tratamento da tuberculose. Para o tratamento da TB sensível, um esquema RHZE é recomendado. Até final de 2009, o Brasil utilizava ainda apenas 3 fármacos (RHZ), sendo, à época o único país epidemiologicamente importante nessa condição.

Apesar da distribuição gratuita do tratamento e da implementação do TDO, as taxas de abandono do tratamento no país ainda continuam elevadas, em cerca de 12%, quando a taxa tolerada recomendada pela OMS deve ser de no máximo 5%. Na tentativa de aumentar a adesão e reduzir o abandono, o PNCT recomenda, em consonância com a OMS, o tratamento 4:1 em FDC, isto é, formulações com comprimidos que contenham os 4 fármacos do esquema RHZE (150/75/400/275 mg), seguido do 2:1, isto é, RH (300/150 ou 150/75mg) também em FDC. A dose recomendada é de 4 comprimidos do 4:1 por 2 meses seguidos de 2 comprimidos do 2:1 (na dose 300/150) ou 4 comprimidos na dose 150/75 mg ao dia, por 4 meses. Além do acréscimo do E, esta recomendação implicou na redução das doses de todos os fármacos, com exceção da R, que permanece na dose de 600 mg diárias.

Esta decisão foi necessária devido ao aumento da incidência de casos resistentes à H observado no 2º inquérito nacional de resistência. O Comitê Técnico-Assessor (CTA) do PNCT recomendou de forma premente o esquema básico, 2(RHZE) + 4(RH), que foi implementado gradativamente a partir de dezembro de 2009. O último estado passou a adotar este esquema em setembro de 2010.

Para atender aos casos pediátricos (o tratamento preconizado continua sendo, no Brasil, RHZ, embora a introdução do E seja considerada pela OMS), os casos de intolerância, de resistência e aqueles em que há necessidade de redução da dose (peso inferior a 50 kg), o MS/PNCT continua provendo as formulações dos fármacos isolados. Em particular, o tratamento da infecção latente, atualmente recomendado para vários grupos de pessoas sob risco, necessita da H na formulação com a dose preconizada de 300mg (mesma dose atua para o tratamento da doença ativa).

Medicamentos antituberculose, produção e consumo anual nacionais -2010

Substância (abreviatura)	Produção Nacional/Registro	Consumo (em unidades farmacêuticas)
1ª linha		
Isoniazida (H) 100mg	S	73400
Pirazinamida (Z) 500mg	S	243300
Rifampicina (R) 300mg	S	101400
Etambutol (E) 400mg	S	737920
Estreptomicina (S) 1gr	S	117520
2ª linha		

Amicacina amp. 500mg	N	81550
Claritomicina 500mg	S	117520
Levofloxacin 500mg	S	120070
Ofloxacin 400mg	S	662710
Moxifloxacin 400mg	S	19140
Terizidona 250mg	N	704500
Etionamida 250mg	S	98000

Demanda e custos atuais do 4:1

Considerando um aumento significativo na detecção de novos casos no Brasil e uma melhora na adesão, o PNCT estima, para os próximos anos, aproximadamente 85.000 casos novos por ano a tratar. Nesta situação, seriam necessários 20 milhões de comprimidos do 4:1. A um custo não maior do que R\$ 0,10 por comprimido, os recursos necessários para o tratamento das formas sensíveis de TB no Brasil são pouco significativos (cerca de R\$ 2 milhões), comparados aos gastos totais com medicamentos pelo MS. O custo de fornecimento do 2:1 é equivalente, já que o preço unitário é similar, o número de doses tomadas é a metade, porém o tempo de tratamento é o dobro.

Política de acesso aos medicamentos e produção nacional na TB

No caso da tuberculose, as questões das políticas de medicamento aparecem de forma muito particular. A grande maioria dos casos é diagnosticada e tratada exclusivamente no SUS. O Brasil, ao longo das últimas décadas, estabeleceu uma política pública única de acesso aos medicamentos necessários ao tratamento da TB. Vale registrar que, o fato de não haver venda dos medicamentos na rede privada de farmácias e drogarias, sendo disponibilizados apenas na rede pública, e portanto a ausência de conflito entre a assistência pública e a privada, de par com normas técnicas de diagnóstico e tratamento nacionalmente adotadas, faz do Brasil um “case-study” exemplar, como recentemente considerado pela OMS em reunião do grupo “Força tarefa para racionalizar a introdução dos novos fármacos/regimes nos países membros”.

Até 2009, quando o Brasil implementou o tratamento 4:1, os LPPF fabricavam todos os medicamentos necessários para o tratamento da tuberculose sensível, e ainda alguns dos medicamentos de segunda linha necessários ao tratamento de formas resistentes. Isso inclui o 2:1 em FDC, produzido por diversos laboratórios públicos na antiga forma farmacêutica. Os principais medicamentos isolados, utilizados no tratamento das crianças de menos de 10 anos, nos casos de

necessidade de doses reduzidas e de intolerância, também são produzidos nacionalmente. Vale reconhecer que existe uma necessidade internacional visando ao desenvolvimento de novas formulações adequadas a crianças e idosos. Essa produção era dividida entre os diversos LPPF por demanda do MS. Após a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a implementação da obrigatoriedade do certificado de boas práticas farmacêuticas, a produção passou a ficar concentrada nos laboratórios das Forças Armadas, Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz, Fundação para o Remédio Popular (FURP) do Estado de São Paulo e o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE). Os demais tiveram suas participações reduzidas.

Com a implementação do 4:1 na fase intensiva, entretanto, o Brasil ficou dependente da compra internacional para o tratamento da TB sensível, como aliás, já o é para o tratamento das formas resistentes. A tecnologia de produção dos quatro fármacos com a manutenção adequada da biodisponibilidade individualizada e a estabilidade necessária à dimensão continental do país ainda não estava desenvolvida. Farmanguinhos, um dos laboratórios inovadores, trabalhou no desenvolvimento farmacotécnico, mas teve interrupções por conta de outras urgências sanitárias (por exemplo, produção de medicamentos para a gripe H1N1 e do efavirenz). Outros LPPF que trabalham no desenvolvimento farmacotécnico do 4:1 ainda não chegaram ao término do processo e não há nenhum outro pedido de registro do mesmo na ANVISA.

Sabe-se que o custo financeiro necessário à compra dos medicamentos está garantido pelos orçamentos atuais e pela organização administrativa do MS que, em seus programas específicos, pode dar conta da gestão dos mesmos. No médio prazo, as condições estruturais para que o Brasil produza os medicamentos de primeira linha estariam assim garantidas. Em relação ao 4:1, um acordo de transferência de tecnologia está assinado e é previsto que no prazo de cinco anos esteja o país com a produção do medicamento internalizada. Nesse período, o abastecimento está garantido, porém é fundamental melhorar o controle oficial dos lotes adquiridos.

A não produção interna de nenhum dos quatro insumos farmacêuticos ativos (IFA) é um fator limitante, mas reforça o caráter político da decisão da parceria público-privada estabelecida no país. Nesse sentido, a busca pelo mercado externo por meio da certificação internacional da linha de produção e o fornecimento por mecanismos de ampliação de acesso a medicamentos essenciais (como Fundo Global, OMS/GDF, OPAS, UNITAID, Banco Mundial e outros) podem, pelo aspecto político, abrir espaços de cooperação. É importante que os requisitos de certificação das inúmeras agências sejam unificados.

O antigo 2:1, em cápsula e concentração diferenciada (300/200 mg), é há mais de trinta anos produzido no Brasil. LAFEPE e NUPLAN dispõem do registro sanitário, porém precisariam se adequar às novas recomendações,, seja pela forma farmacêutica seja pela concentração. Os novos comprimidos do 2:1 (300/150 mg e 150/75 mg), desenvolvidos integralmente no Brasil, obtiveram o registro sanitário para que tenham sua produção contratada.

A H, também em sua nova forma de comprimido com dosagem de 300 mg, obteve recentemente o registro na ANVISA (RE 2698/2011) e o MS fez a encomenda de produção a Farmanguinhos para a rede de serviços. Aqui também ações de descentralização são cabíveis. Definido o fluxo de produção, a questão volta a ser a organização dos processos de contratualização pelo MS. Haverá necessariamente que se definir uma programação constante de contratualização para que não ocorram os espaços de indefinição e o conseqüente risco de desabastecimento. Como esses medicamentos têm ciclo curto de processo de produção, mas um ciclo longo nas fases anteriores (preparação dos insumos com importação e certificação dos mesmos), são mais sensíveis aos aspectos administrativos destas contratualizações.

Da aquisição do 4:1 FDC no mercado internacional

Entre a publicação da recomendação do CTA do PNCT para uso do 4:1 para o tratamento da tuberculose no Brasil e a efetivação do acordo para fornecimento e transferência de tecnologia, o MS precisou de mecanismos de compra internacional. Além das orientações quanto à dosagem, forma farmacêutica e quantitativo a ser adquirido, o CTA, em nota técnica, recomendou também a aquisição de medicamentos pré-qualificados pela OMS. Entretanto, a primeira compra, efetuada através da intermediação da OPAS, foi de um fornecedor não pré-qualificado pela OMS.

Na distribuição desses medicamentos, foi detectado um problema no seu aspecto: os comprimidos, armazenados em *blisters* transparentes, apresentavam manchas ou escuras ou brancacentas, desiguais. Em análise do aspecto dos diferentes lotes, o INCQS os considerou insatisfatórios de acordo com os laudos liberados em 3 de março de 2010 (laudos 380.00/2010, 381.00/2010, 617.00 a 623.00/2010).

A repercussão foi negativa entre usuários, profissionais da saúde e gestores dos programas estaduais e municipais, justamente no momento em que se introduzia uma nova formulação farmacêutica. Em função do laudo do INCQS e de lacunas na documentação técnica apresentada pelo produtor, o contrato foi finalmente cancelado. Para evitar o risco de desabastecimento, houve necessidade de

compra em outro fornecedor, numa aquisição também intermediada pela OPAS, dessa feita, de um fornecedor pré-qualificado pela OMS.

Ainda que a efetivação do acordo de transferência de tecnologia esteja sendo implementado e, quando efetivado, garantirá um fornecimento regular de medicamentos de qualidade assegurada, é importante que essas experiências recentes possam subsidiar a política pública nacional da necessidade de harmonização dos procedimentos de aquisição por meio de mecanismos internacionais alinhados com as recomendações da OMS, ou seja, de fornecedores pré-qualificados.

A pré-qualificação de fornecedores para produtos sem registro nacional é um passo essencial, mas este episódio demonstra ainda a importância dos mecanismos de controle de qualidade pré-registro e pós-comercialização. Há um movimento por parte dos organismos internacionais (Fundo Global, GDF, Médicos sem Fronteiras, OMS, UNICEF, UNITAID) de aquisição de medicamentos para a harmonização dos procedimentos no sentido de assegurar a qualidade de suas compras. Estes fatos reforçam a importância de uma capacidade robusta de produção nacional dentro de padrões e critérios aceitos internacionalmente.

Hoje, o Brasil está abastecido da formulação RHZE 4:1 no âmbito de uma parceria público-privada com a Lupin (produtor na Índia) após a implementação de acordo que prevê o abastecimento por cinco anos e a transferência de tecnologia para a produção nacional independente, por Farmanguinhos, ao cabo desse período. Vale assinalar que formulações com quatro fármacos em um comprimido não são permitidas pela legislação brasileira, sendo esta uma excepcionalidade.

Justificativas para a revisão no sistema de tratamento da TB no Brasil

1. Introdução do quarto fármaco (E)

A principal justificativa para a introdução do quarto fármaco na composição do esquema básico (inicial) foi a constatação do aumento, na última década, da resistência primária à H, de 4,4% (Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos anti-TB, 1995-97) para 6% (MS. II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos anti-TB, 2007-2008, dados não publicados) e de resistência à R de 0,2% para 1,5%. Pelo seu longo tempo de uso, de mais de seis décadas, ininterruptamente no país, se observa uma curva histórica de aumento de resistência à H, que não é surpreendente.

Em pacientes com resistência inicial à R ou à H, o risco de falência de tratamento com RHZ (em uso no Brasil como esquema inicial até 2009) existe, mas é baixo. Entretanto, o risco de recidiva é maior do que a habitualmente observado (em

torno de 5%). A escolha do E como quarto fármaco, tem como base racional a evidência de que os fármacos R, S e E, quando associados à H, são os que mostram maior capacidade de reduzir falência de tratamento por seleção de cepas resistentes. Em consequência, o acréscimo de E ao esquema evita o risco de falência e reduz, substancialmente, o risco de recidiva, em casos de resistência primária à R ou H.

Acresça-se a isso a longa experiência de muitos países, que utilizam a associação de quatro fármacos (RHZE) no tratamento da TB há muito tempo, sendo o Brasil o último, entre os países de alta carga, a adotar esse esquema. Os demais países que ainda permanecem usando esquema RHZ são: Andorra, Irlanda, Nova Zelândia e Uruguai, todo com pequeno número de casos.

2. Formulações em dose fixa combinada (FDC)

A combinação de fármacos (RHZE) em um mesmo comprimido (FDC) na fase intensiva do esquema básico para tratamento da TB tem sido recomendada pela OMS, já há mais de década, como estratégia de aumento de adesão e facilidade operacional pela redução do número de comprimidos a serem ingeridos. Estudos sugerem que as formulações combinadas são seguras e reduzem o risco de abandono. As vantagens de seu uso são: (a) menos erros de prescrição; (b) menor número de comprimidos, garantindo uma melhor aceitação pelo paciente e facilitando a supervisão do tratamento; (c) impossibilidade de o paciente selecionar os medicamentos a serem ingeridos e; (d) facilitação da logística de controle farmacêutico na gestão dos fármacos anti-TB. Algumas desvantagens que podem ser identificadas são: (a) erro de prescrição podem ocasionar superdosagem ou subdosagem; (b) questionável alteração de biodisponibilidade de R e; (c) dificuldade de identificar o fármaco responsável quando da ocorrência de efeitos adversos.

3. Abolição do chamado Esquema 3 REEtZ (estreptomicina, etionamida, E Z) e adoção do denominado esquema de falência ou resistência, composto por cinco fármacos, a saber: estreptomicina ou amicacina (se o paciente já tiver usado a estreptomicina, independentemente de sensibilidade *in vitro*), terizidona, levofloxacina, E e Z.

4. Recomendação de esquemas individualizados para casos de falência ou de super resistência (TBXDR) com uso de Capreomicina, Etionamida, Clofazimine, PAS e mais um ou dois fármacos com sensibilidade remanescente.

Da manutenção do esquema para crianças abaixo de 10 anos (2RHZ/4RH)

O esquema recomendado para crianças nesta faixa etária continua o mesmo usado anteriormente, com associação de três fármacos: R (10 mg/Kg), H (10 mg/Kg) e Z (35 mg/Kg). A principal justificativa para a não introdução do quarto fármaco (E) seria a dificuldade de identificar precocemente a neurite óptica (principal efeito adverso do E) nessa faixa etária. Além disso, não há formulações pediátricas de RHZE em doses combinadas, disponíveis até o momento. Para facilitar a utilização dos medicamentos anti-TB na população pediátrica do ponto de vista operacional, novas formulações em comprimidos dispersíveis, esses disponíveis no mercado internacional, com produtores qualificados, estão em processo de aquisição pelo PNCT/MS.

Fatos e marcos

Marcam o momento atual da produção de fármacos padronizados e da implementação do sistema de tratamento da tuberculose no Brasil os seguintes fatos:

1. Após vários anos de início de discussão junto a Farmanguinhos, e em resposta à recomendação do PNCT de que o tratamento da infecção tuberculosa seja ampliado para outros grupos de pessoas, a produção de H em comprimidos de 300mg teve seu registro aprovado pela o registro pela ANVISA em 2011. No mês de maio de 2012, teve o pedido de encomenda pelo PNCT formalizado ao laboratório e a produção iniciada. Quantitativo encomendado de 2,5 milhões de comprimidos. (Ver termo de referência em anexo).
2. A formulação de RH em comprimidos substituirá a apresentação em cápsulas até hoje utilizada e está sob avaliação da ANVISA; o registro como 2:1 foi exarado após a recente publicação formal das Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) de Farmanguinhos;
3. Igualmente a formulação RHZE, em comprimidos, está sob avaliação da ANVISA; Esta fez consulta pública sobre FDC com 4 fármacos. Farmanguinhos tem a expectativa de registro após a finalização da consulta pública.
4. Após um período de embargo, foi obtido o certificado de BPF por Farmanguinhos, com perspectiva de certificação pela OPAS. Ver anexo.
5. A produção nacional do E, por Farmanguinhos, após o recebimento da certificação em BPF, aguarda receber, até o final do corrente ano, uma *mock inspection* para pré-qualificação. Entretanto, para adequar este produto aos padrões internacionais, será necessário realizar um estudo de biodisponibilidade. Os recursos para tal estão assegurados, mas permanece o problema com a aquisição do medicamento referência. (em

anexo a lista de produtos de referência recomendados pela OMS).
(informação pessoal de Dr Andre Daher, de Farmanguinhos.)

Reflexão prospectiva

O Brasil é o único entre os 22 países com maior carga da TB que não tem um mercado privado nem de fabricantes nem de consumo e a seguir na totalidade do seu sistema de saúde as orientações da OMS no que se refere ao tratamento da TB. Estas características favoráveis do mercado e do modelo de operação do programa de controle no Brasil, como já mencionado, podem fazer com que o país adquira uma importante participação no cenário internacional no que se refere ao tratamento da TB, em particular, na cooperação Sul-Sul.

Uma das necessidades externas para que o Brasil assuma esse papel é que o programa de certificação internacional dos IFAs pela OMS se torne prioritário e, no menor espaço de tempo, esteja com a maioria dos IFAs enquadrados. A certificação dos IFAs e a obtenção do registro sanitário para todos os medicamentos envolvidos no programa de TB certamente teriam um aspecto inovador e agregador de qualidade internacional.

Faz-se necessário, nesse momento, seguindo orientação da própria OMS, estabelecer um diálogo entre o PNCT, o CTA do MS, e a ANVISA para discussão das seguintes questões:

- Não há experiência, na tuberculose, como ocorre na AIDS, com *compassionate use* de novos fármacos. Sabe-se que há uma variedade de padrões para aprovação de novos fármacos, e que deverá ser feito um registro provisório ou condicional de novos produtos e/ou esquemas. É necessário esclarecer se serão aceitos os *standards* das agências regulatórias internacionais, quais as informações e características do produto exigidas para o registro provisório que dará suporte ao definitivo;
- Para a eventual revisão das normas de tratamento no Brasil, à luz dos novos fármacos, será necessário considerar se e quais os regimes de primeira e de segunda linhas poderão incorporar novos agentes para formas sensíveis e resistentes, e como esses poderiam ser integrados ao sistema de tratamento como um todo;
- Na eventualidade de adoção de uma nova formulação ou medicamento, será necessário definir que variáveis ou indicadores notificar em termos de efeitos colaterais, para a farmacovigilância.

- No que concerne à inovação tecnológica, a exemplo do método rápido molecular para detecção da tuberculose na rede do SUS, hoje na ordem do dia, será igualmente necessário estimar os custos e implicações no sistema de saúde do SUS quanto à introdução de novos fármacos e esquemas no tratamento da tuberculose.

- Conceitos como **acesso expandido** e *compassionate use* deverão ser necessariamente discutidos em diversos níveis, previamente à adoção eventual de novos regimes e fármacos, com o objetivo de responder às exigências de equidade no acesso.

De uma história de sucesso: Desenvolvimento tecnológico próprio versus incorporação tecnológica externa. O caso das doses fixas combinadas (FDCs).

O desenvolvimento de um produto farmacêutico, seja ele a matéria-prima ativa ou uma nova formulação de um medicamento conhecido, mesmo nos casos mais simples, envolve um período de execução que pode ser mais ou menos longo. Necessita de um acúmulo de experiência na área específica e, incorpora, ao longo dos anos, nos recursos humanos permanentes do programa, um “saber fazer”. Acrescenta-se que são profissionais com perfil de conhecimento diferente trabalhando em cada uma das inúmeras fases do projeto.

Em geral, em todo processo de desenvolvimento, a partir da descoberta de uma nova molécula até o lançamento do produto no mercado, decorrem pelo menos dez anos, milhões de dólares gastos, e nesse domínio, praticamente nenhuma participação brasileira.

Não é o caso específico e atual da TB, onde as moléculas e seus usos são isentos de proteção patentária. Pode-se iniciar o projeto de desenvolvimento trabalhando inicialmente os aspectos laboratoriais da síntese química do fármaco e, posteriormente, aumentar a escala para atingir a produção industrial. Concomitantemente, um grupo de tecnólogos deve estar desenvolvendo os métodos analíticos de conformidade e, em meio biológico, se necessário, efetuar o estudo de bioequivalência. Alternativamente esta etapa pode já estar sendo contratada.

O chamado desenvolvimento farmacotécnico pode ser uma etapa exclusiva, caso a decisão de comprar a matéria-prima tenha sido a escolhida. Este campo do conhecimento deve ser permanente em indústrias que desejam se manter atualizadas. Uma formulação pode estar frequentemente sendo aperfeiçoada após

o lançamento do medicamento, pois a utilização em ampla escala trará informações adicionais sobre o produto específico, nas queixas técnicas e reações adversas.

Nessa situação pode-se ter o desenvolvimento tecnológico variando de alguns poucos meses a alguns anos. Este é o caso de formulações mais complexas seja por algum efeito específico que se deseja obter, seja por ser uma formulação de muitos fármacos, com incompatibilidades entre eles. Esse é o caso na TB. O comprimido denominado 4:1, suas variações possíveis, o 3:1, o 2:1 e os fármacos isolados.

Na segunda metade dos anos 80, Farmanguinhos, apoiada pela FINEP em um modelo tripartite com a indústria privada, começou a adquirir conhecimento no campo do desenvolvimento dos processos de síntese de fármacos a partir de patentes que estavam vencidas. Com esse programa governamental, alguns fármacos, ainda hoje produzidos no Brasil, pela indústria privada, tiveram sua tecnologia internalizada. As modificações na área fiscal e abertura do mercado ocorrida no início dos anos 90 inviabilizaram economicamente a continuidade do programa e inúmeras indústrias de química fina encerraram suas atividades. Posteriormente, ao final dos anos 90, a instituição começou a se interessar pelo desenvolvimento farmacotécnico e uma das instituições financiadoras foi, mais uma vez, a FINEP com a aprovação de um projeto no PRONEX (Programa Nacional de Excelência) com atividades no desenvolvimento farmacotécnico para a TB.

Naquele momento, o país iniciava um amplo crescimento das atividades de pesquisa e desenvolvimento tecnológico. A consolidação do Ministério de Ciência e Tecnologia e dos Fundos setoriais foram um dos elementos desse crescimento. Destaca-se aqui, que ao mesmo tempo, um complicador surgiu na área específica: o forte desenvolvimento, no campo farmacêutico, dos aspectos regulatórios com a criação da ANVISA.

No tema saúde, Farmanguinhos dava prioridade às doenças negligenciadas. A Tuberculose já havia sido escolhida como a doença prioritária em uma oficina patrocinada pela FINEP, e o Programa de Química fina para o combate a doenças tropicais (QTROP-tb). O HIV/Aids estava, nesse campo, ainda muito incipiente. As questões econômicas ligadas a medicamentos de alto valor agregado, a alteração do perfil terapêutico pelo lançamento de novos biofármacos e a proteção patentária, que o Brasil passou a reconhecer, mudaram o quadro nacional e internacionalmente.

Neste contexto desenvolvimentista, Farmanguinhos prosseguiu, continuando a desenvolver seus grupos de pesquisa e se consolidando. Hoje dispõe de um Centro de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico com uma ampla experiência

em inúmeros objetos, tais como, a síntese química, embrião da pesquisa na instituição, a farmacologia, a química analítica e a farmacotécnica, entre outros.

A pesquisa nas formulações para a TB continua ocorrendo ao longo de todo esse período, porém de forma intermitente. Levam lentamente a resultados concretos pelas dificuldades já citadas, e a dos medicamentos com vários fármacos. Outras prioridades vão surgindo e os pesquisadores migram de uma para outra atividade conforme as necessidades e decisões políticas, carecendo assim da desejável continuidade. O HIV/Aids é um dos exemplos e, recentemente, a gripe H1N1 é outro.

Em 2004, pode-se considerar que uma nova etapa se iniciou. Farmanguinhos começa a retomar as pesquisas para desenvolvimento dos FDCs, porém ainda de forma intermitente. A ANVISA estabelece algumas regras sobre as necessidades para o registro de formulações complexas. Com a criação do CTA do PNCT e com as conclusões do 2º inquérito nacional de resistência, emerge um novo consenso terapêutico, compatível com as recomendações da OMS.

Em 2008, com o fortalecimento das atividades da MSH no Brasil, é estabelecido um protocolo de intenções entre as duas instituições e recursos financeiros da MSH, oriundos da USAID, são alocados exclusivamente para o projeto de novas formulações para a TB. Esses recursos permitem a continuidade do programa com equipamento e pessoal qualificado de forma permanente.

O planejamento das atividades, a manutenção da infraestrutura necessária, continuidade e o apoio da MSH, inclusive abrindo espaços de consultoria internacional, fizeram com que os problemas tecnológicos mais importantes para a estabilidade dos FDCs fossem resolvidos. O Brasil em aproximadamente dois anos de trabalho efetivo, com um pequeno grupo de pesquisadores, desenvolveu e tem hoje aprovado pela ANVISA uma nova formulação para o comprimido de 300 mg da H e o comprimido de R com a H (2:1, 150/75 mg e 300/150 mg), com o registro sanitário concedido, ambos desenvolvidos inteiramente no Brasil. O protocolo de cooperação técnica entre o PNCT e o MSH prevê também transferência da capacidade de produção destas novas formulações para dois outros laboratórios públicos.

Vale acrescentar ainda que com as dificuldades tecnológicas que foram superadas e o conhecimento científico atual do comportamento físico-químico dos fármacos envolvidos, pode-se afirmar que o Brasil tem hoje a capacidade de, isoladamente, desenvolver o 4:1 e outras formulações necessárias com os quatro princípios ativos. Poderia agregar os estudos necessários para as formulações específicas para crianças, em *sachets* ou comprimidos dispersíveis, atualmente em amplo processo de discussão nos fóruns internacionais.

A escolha de importar a tecnologia do 4:1 em um processo gradativo de transferência do conhecimento implica em adquirir experiência e informação com relação a essa nova tecnologia utilizada. Certamente poderá ser absorvida principalmente porque já se dispõe de um grande volume de dados sobre os problemas possíveis e as formas de resolvê-los. O Brasil tem assim o potencial de produzir internamente todos os medicamentos da primeira linha e, ainda, de aprofundar esse tema como um estudo de caso para a tomada de decisão entre a importação ou desenvolvimento autóctone de uma formulação farmacêutica. Esta opção considerada ajudaria a não dissipar o conhecimento conquistado, em particular quanto aos problemas e dificuldades surgidas e como foram ultrapassadas, incluindo as questões regulatórias.

Bibliografia consultada

1. United Nations.Millennium Development Goals. Disponível em <http://www.un.org/millenniumgoals/>
2. Stop TB Paterniship. The global plan to stop TB 2011–2015.Disponível em <http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/TB_GlobalPlanToStopTB2011-2015.pdf>.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_versao_28_de_agosto_v_5.pdf>.
4. Desenvolvimento Farmacêutico em Tuberculose. Coordenador: André Luis Gemal. (1998). PRONEX/FINEP/PADCT-III. Agosto de 1998.
5. Brasil, Portaria N° 62, de 29 de abril de 2008. Constitui o Comitê Técnico Assessor de Tuberculose (CTA-TB) que trata a Portaria No 35/SVS de 16 de outubro de 2007, Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 30 de abril de 2008, Seção 1, Vol. 1, p38.
6. World Health Organization (WHO). Dosing instructions for the use of currently available fixed-dose combination TB medicines for children.Genebra: WHO, 2009. Acesso em junho de 2011. Disponível em <http://www.who.int/tb/challenges/children/en/index.html>.
7. MSH. Managing Drug Supply. 2nd edition. MSH in collaboration of WHO. Kumarian Press. p.1-3.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Política Nacional de Medicamentos. ISBN 85-334-0192-2, Brasília: Ministério da Saúde, 2001 (Serie C, Projetos, Programas, e Relatórios, 25). Acesso em junho de 2011. Disponível em <<http://www.uff.br/ppgcaps/Texto%208%20-%20AF.pdf>,>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2010. Programa

- Nacional de Controle da Tuberculose. 186p. Ministério da Saúde. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária Executiva. Núcleo Nacional de Economia da Saúde. Evolução dos Gastos do Ministério da Saúde com Medicamentos. 2007. Brasília. Ministério da Saúde. Acesso em julho de 2011. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/estudo_gasto_medicamentos.pdf /
 11. Brasil, Resolução – RDC nº 10, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Medicamentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 17 de abril de 2010, Seção 1, Vol. 1, p94-108
 12. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_versao_28_de_agosto_v_5.pdf. Acesso em Mai 2011.
 13. The Global Fund to Fight Aids, Tuberculosis and Malaria. Global Fund quality assurance policy for pharmaceutical products. Disponível em <http://www.theglobalfund.org/en/procurement/quality/pharmaceutical/>. Acesso em Mai 2011.
 14. Brasil, Resolução – RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e de outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 18 de novembro de 2009, Seção 1, Vol. 1, p 39
 15. Instrução Normativa no 15, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre prazos, cronograma e as prioridades para a primeira etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos definidos pela RDC no 57, de 17 de novembro de 2009. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 18 de novembro de 2009, Seção 1, Vol. 1, p 40
 16. Brasil, Portaria nº 2031, de 18 de setembro de 2004. Dispõe sobre a lista, Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 19 de setembro de 2008, Seção 1, Vol. 1, p79-80
 17. Brasil, Resolução – RDC nº 2, de fevereiro de 2011. Dispõe sobre os procedimentos no âmbito da ANVISA para acompanhamento, instrução e análise dos processos de registro e pós-registro, no Brasil, de medicamentos produzidos mediante parcerias público-privado e transferência de tecnologia de interesse do Sistema Único de Saúde, Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 03 de fevereiro de 2011, Seção 1, Vol. 1, p.25.
 18. Brasil. Resolução No 2698, de junho de 2011. Dispõe sobre o registro do comprimido de 300 mg da isoniazida- Farmanguinhos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, junho de 2011.
 19. Brasil, Portaria Nº 62, de 29 de abril de 2008. Constitui o Comitê Técnico Assessor de Tuberculose (CTA-TB) que trata a Portaria No 35/SVS de 16 de outubro de 2007, Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 30 de abril de 2008, Seção 1, Vol. 1, p38.

20. World Health Organization (WHO). Dosing instructions for the use of currently available fixed-dose combination TB medicines for children. Geneva: WHO, 2009. Disponível em <http://www.who.int/tb/challenges/children/en/index.html>
21. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia SBPT. III Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. J Bras Pneumol 35(10):1018-48, 2009.
22. World Health Organization (WHO). Guidelines for the programatic management of drug-resistant tuberculosis emergency, update – Ed. 2011.
23. 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.
24. WHO. A strategic plan to guide countries on the introduction and use of new drugs/regimens for the treatment of TB in various settings. Final draft. WHO TB Task Force Second Meeting, oct 2012.
25. WHO Progress Report 2011. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015. WHO/HTM/TB/2011.3.