

A trajetória da rifapentina para o tratamento da tuberculose latente no Brasil: incorporação no Sistema Único de Saúde e perspectivas para a produção local

The trajectory of rifapentine for the treatment of latent tuberculosis in Brazil: incorporation into in the Brazilian Health System and perspectives for local production

La trajectoire de la rifapentine pour le traitement de la tuberculose latente au Brésil : incorporation dans le système de santé unifié et perspectives de production locale

Luiz Villarinho Pereira Mendes

Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz).
luizvillarinho@gmail.com

Anete Trajman

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio e Janeiro (UFRJ)
atrajman@gmail.com

Marilena Cordeiro Dias Villela Correa

Instituto de Medicina Social Hélio Cordeiro – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMSHC/UIERJ)
correamarilena@gmail.com

Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro

Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz).
claudiaosorio.soc@gmail.com

Resumo

Estima-se que um quarto da população mundial esteja infectado pela tuberculose em sua forma latente (ILTb), sendo uma das principais causas da epidemia global de tuberculose (TB). Com o objetivo anunciado de melhorar a efetividade do tratamento da ILTB, a rifapentina foi incorporada no Sistema Único de Saúde (SUS) em 2021, a ser utilizada em associação com isoniazida, em doses semanais por um período de 3 meses (3HP) seguindo a recomendação da OMS. O objetivo desse estudo foi analisar a trajetória da rifapentina desde seu desenvolvimento até sua incorporação no SUS contextualizando-a à luz da história global da tuberculose e das políticas de medicamentos essenciais. Empregou-se metodologia mista, aliando análise de bancos de dados oficiais, revisão da literatura científica e cinza (documentos oficiais) e realização de entrevistas com experts. No último trimestre de 2021 teve início a distribuição da rifapentina do SUS que teve inúmeras particularidades e controvérsias: a) demora na chegada da formulação em dose fixa; b) desafios para adesão pelos profissionais e pacientes frente a outros medicamentos essenciais possíveis; e por fim c) desafios e perspectivas do desenvolvimento e produção local de uma formulação dose fixa desse medicamento no país, na tentativa de manter a tradição de luta pela autonomia farmacêutica, no país, desde a criação da CEME, nos anos 1970. Paralelamente, entre os anos 2003-2004, o termo *One Health* emerge, propondo abordar a saúde humana, necessariamente associada à saúde animal, atividades agrícolas e a própria urbanização. Sua proposta central: pensar a saúde como um ecossistema. Um evento epidêmico maior veio reforçar essa “inovação” epistêmica: a emergência da epidemia da gripe aviária H5N1, que se

<https://doi.org/10.25761/anaisihmt.476>

disseminou em quase todos os países do globo. E no século XXI, as premissas da abordagem conceitual *one health*, se “confirmaria” com o primeiro surto de SARS-COV. Entretanto, no caso brasileiro, uma das lições mais importantes da pandemia de COVID-19 foi a importância da soberania nacional na produção de insumos essenciais à saúde. Em um contexto de persistente carência da rifapentina no cenário global, o Brasil poderia desempenhar um papel importante na ampliação do acesso a esse bem terapêutico essencial.

Palavras-chave: produção local de medicamentos, rifapentina, tuberculostáticos, tuberculose latente, história global da saúde, história da medicina.

Abstract

It is estimated that a quarter of the world's population is infected with latent tuberculosis (LTBI), which is one of the main causes of the global tuberculosis (TB) epidemic. With the announced aim of improving the effectiveness of the treatment of LTBI, rifapentine was incorporated into the Unified Health System (SUS) in 2021, to be used in association with isoniazid, in weekly doses for a period of 3 months (3HP) following the recommendation of the WHO. The aim of this study was to analyze the trajectory of rifapentine from its development to its incorporation into the SUS, contextualizing it in the light of the global history of tuberculosis and essential medicines policies. A mixed methodology was used, combining analysis of official databases, review of scientific and gray literature (official documents) and interviews with experts. In the last quarter of 2021, the SUS began distributing rifapentine,

which has had numerous particularities and controversies: a) delay in the delivery of the 3HP fixed-dose formulation; b) challenges for adherence by professionals and patients in the face of other possible essential medicines; and finally c) challenges and prospects for the development and local production of a fixed-dose formulation of this medicine in the country, in an attempt to maintain the tradition of fighting for pharmaceutical autonomy in the country, since the creation of the CEME in the 1970s. At the same time, between 2003 and 2004, the term One Health emerged, proposing to address human health, necessarily associated with animal health, agricultural activities, and urbanization itself. Its central proposal: to think of health as an ecosystem. A major epidemic event reinforced this epistemic “innovation”: the emergence of the H5N1 bird flu epidemic, which spread to almost every country in the world. And in the 21st century, the premises of the one health conceptual approach were “confirmed” with the first outbreak of SARS-COV. However, in the case of Brazil, one of the most important lessons of the COVID-19 pandemic was the importance of national sovereignty in the production of essential health supplies. In a context of persistent shortages of rifapentine on the global stage, Brazil could play an important role in expanding access to this essential therapeutic good.

Keywords: Local Production of Medicines, Rifapentine, Latent Tuberculosis, Tuberculostatic Agents, Global History of Health, History of Medicine.

Résumé

Il est estimé qu'un quart de la population mondiale est infecté par la tuberculose latente (LTBI), qui est l'une des principales causes de l'épidémie mondiale de tuberculose (TB). Dans le but annoncé d'améliorer l'efficacité du traitement de la tuberculose latente, la rifapentine a été intégrée au Système de santé unifié (SUS) en 2021, pour être utilisée en association avec isoniazide, en doses hebdomadaires pendant une période de 3 mois (3HP), suivant la recommandation de l'OMS. L'objectif de cette étude était d'analyser la trajectoire de la rifapentine depuis son développement jusqu'à son intégration au SUS, en la contextualisant à la lumière de l'histoire mondiale de la tuberculose et des politiques de médicaments essentiels. Une méthodologie mixte a été utilisée, combinant une analyse des bases de données officielles, une revue de la littérature scientifique et grise (documents officiels) et des entretiens avec des experts. Au dernier trimestre 2021, le SUS a commencé à distribuer la rifapentine, qui a connu de nombreuses particularités et controverses: a) retard dans la distribution de la formulation à dose fixe de 3HP; b) défis pour l'adhésion des professionnels et des patients face à

d'autres médicaments essentiels possibles ; et enfin c) défis et perspectives pour le développement et la production locale d'une formulation à dose fixe de ce médicament dans le pays, dans une tentative de maintenir la tradition de lutte pour l'autonomie pharmaceutique dans le pays depuis la création de la CEME dans les années 1970. Parallèlement, entre 2003 et 2004, le terme One Health émerge, intéressant à la santé humaine, nécessairement associée à la santé animale, aux activités agricoles et à l'urbanisation elle-même. Sa proposition centrale: penser la santé comme un écosystème. Un événement épidémique majeur a renforcé cette «innovation» épistémologique: l'émergence de l'épidémie de grippe aviaire H5N1, qui s'est répandue dans presque tous les pays du monde. Au XXI^e siècle, les prémisses de l'approche conceptuelle d'une seule santé ont été «confirmées» par la première épidémie de SRAS-COV. Cependant, dans le cas du Brésil, l'une des leçons les plus importantes de la pandémie de COVID-19 a été l'importance de la souveraineté nationale dans la production de biens sanitaires essentielles. Dans un contexte de pénurie persistante de rifapentine à l'échelle mondiale, le Brésil pourrait jouer un rôle important dans l'élargissement de l'accès à ce produit thérapeutique essentiel.

Mots-clés: Production locale de médicaments, Rifapentine, Tuberculostatiques, Tuberculose latente, Histoire de la santé mondiale, Histoire de la Médecine.

Introdução

A infecção por tuberculose latente (ILT) afeta aproximadamente dois bilhões de pessoas no mundo e é considerada o principal motor para a pandemia global de tuberculose (TB). Este estado assintomático causado pela *Mycobacterium tuberculosis* confere um risco maior de progressão para a tuberculose, especialmente em indivíduos imunocomprometidos, tais como pessoas vivendo com HIV (PVHIV). O tratamento preventivo da TB – que inclui o tratamento da ILTB – foi recentemente recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que também estabeleceu a importância de uma estratégia de triagem específica em países com alta prevalência de TB. Entretanto, na maioria dos países com alta incidência de TB, apenas uma pequena proporção de pessoas com ILTB é realmente identificada, avaliada e tratada [1,2].

No Brasil, a TB continua sendo a principal causa de morte por agentes infecciosos entre as PVHIV. Na população geral, é a segunda causa de morte desse grupo de agravos, logo depois da COVID-19. Mas inúmeros

outros grupos são um alvo crítico para a gestão da ILTB, onde as estratégias de diagnóstico e triagem constituem desafio importante, tanto do ponto de vista dos recursos humanos quanto da gestão da assistência farmacêutica, permitindo o acesso e uso racional às tecnologias em saúde necessárias para o manejo da ILTB [3,4]

Em 2015, a OMS publicou a Estratégia pelo Fim da Tuberculose (*End TB Strategy*), a qual estabelece a meta desafiadora de eliminar TB como problema de saúde pública até 2035. Dentre os principais desafios para o alcance deste objetivo está o aumento do rastreamento, diagnóstico e tratamento da ILTB. Em 2017 o Ministério da Saúde lançou o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública, o qual, alinhado às estratégias da OMS, se propõe a acabar com a doença como um problema de saúde pública no Brasil. Esse plano está organizado em três pilares (1 – Prevenção e cuidado integrado centrados na pessoa com TB; 2 – Políticas arrojadas e sistemas de apoio; 3 – Intensificação da pesquisa e inovação). Inserido no Pilar 1, encontram-se não apenas as estratégias de diagnóstico e tratamento da ILTB, mas também de vigilância nacional da ILTB [3,5,6].

O ano de 2018 significou um novo marco para o Brasil, quando começou-se a discutir a incorporação de novas tecnologias que pudessem acelerar a implementação do tratamento da ILTB, mais especificamente o teste IGRA, Quantiferon Gold PLUS, em complemento ao tradicional teste tuberculínico, e o fármaco rifapentina que, utilizado em associação com a isoniazida, forma o chamado esquema 3HP, reduzindo o tempo de tratamento de 6 ou 9 meses do esquema de isoniazida isolada, para apenas 3 meses, com tomadas de dose semanais. A escolha dessa nova terapia deveu-se ao acúmulo de evidências científicas sobre sua melhor tolerância, tanto do ponto de vista dos pacientes (menores efeitos adversos e maior adesão) quanto dos serviços de saúde (que poderiam mais facilmente administrar um tratamento diretamente observado em tomadas semanais do que no esquema anteriormente empregado, diário).

O presente artigo pretende retratar a trajetória desse novo medicamento incorporado no país em 2020 e distribuído nos serviços de saúde a partir de 2021, contextualizando-o na história global da luta contra tuberculose e das políticas de medicamentos essenciais. Trata-se de desdobramento de pesquisa do primeiro autor e de seus orientadores e supervisores, iniciada em 2015, em doutorado na École des Hautes Études de Sciences Sociales – Paris (tese defendida em 2021) e de seu aprofundamento, em pós doutorado em curso na Escola Na-

cional de Saúde Pública Sérgio Arouca (Fiocruz, Rio de Janeiro). Empregou-se metodologia interdisciplinar situada no cruzamento das seguintes disciplinas: Estudos Sociais da Ciência (Science, Technology, Society - STS), História da Saúde, e Saúde Coletiva. Foram realizadas entrevistas com *experts* e atores-chave no Brasil, revisão da literatura científica e cinza (documentos oficiais) e, por fim, consulta a arquivos no Brasil (Ministério da Saúde, Casa Oswaldo Cruz, Centro Hélio Fraga), na França (União Internacional Contra a Tuberculose) e em Genebra (Organização Mundial da Saúde).

História global da tuberculose latente: o motor silencioso de uma pandemia

Na história da luta global contra a tuberculose, o tratamento preventivo foi por muitas décadas negligenciado. Se até a metade do século XX, o controle da tuberculose se dava essencialmente por meio de intervenções na dieta, nas condições de higiene e ambientais. Após a descoberta dos antibióticos nos anos 1940, os medicamentos passaram a ocupar um lugar central nas abordagens terapêuticas contra a tuberculose, ainda que podendo variar localmente. Essa “inovação”, privilegiou o aspecto curativo ficando a prevenção restrita à aplicação da vacina BCG, sobretudo nos países do sul, vacina cuja eficácia é limitada [7–9].

Essa situação de negligência do tratamento preventivo se manteve mesmo com o surgimento da co-infecção Aids/Tuberculose nos anos 1980, com lançamento da estratégia DOTS, no início dos anos 1990, e com o lançamento da estratégia Stop TB no âmbito das metas do milênio da OMS no início dos anos 2000. Ou seja, as políticas de controle da tuberculose conduzidas pelos programas nacionais continuaram, ao longo das décadas, a enfatizar o tratamento de casos ativos de tuberculose e a busca de contatos sintomáticos, isto é, aqueles com capacidade de transmitir o bacilo [10], em detrimento das medidas preventivas.

Certamente, o surgimento da pandemia do HIV e da co-infecção despertou um interesse inicial pela “quimioprofilaxia” contra tuberculose como um alvo sério de investigações, ainda que sem muitos efeitos práticos. No início da década de 1980, quando a pandemia do HIV começava a inverter a tendência de queda da incidência de TB observada durante décadas no mundo desenvolvido, constatou-se que a incidência da co-infecção HIV/TB era tanto mais elevada quanto maiores eram os reservatórios de *M. tuberculosis* que infectavam de maneira latente determinada população. Essa

preocupação em se prevenir o desenvolvimento da tuberculose em determinados grupos de risco, pode ser atestada pela primeira declaração conjunta União Internacional Contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares (Union)/OMS sobre a coinfeção HIV/TB, com base em reunião realizada em Genebra em 1989 [11]. Essa declaração, entretanto, não bastou para convencer os formuladores de políticas no nível global. Uma das razões apontadas para isso foram os estudos que embasaram o desenvolvimento da estratégia DOTS no final dos anos 1980 e início dos anos 1990. De fato, os referidos trabalhos, desenvolvidos pelo grupo de pesquisa do economista Murray com base em experiências de campo na Tanzânia, no Malawi e em Moçambique, insistiam sobretudo na grande vantagem da relação custo-efetividade do tratamento e diagnóstico dos indivíduos sintomáticos positivos para o teste do escarro, ou seja, capazes de transmitir *Mycobacterium tuberculosis*. Negligenciava-se assim os possíveis benefícios de intervenção nas populações já infetadas pelo bacilo que tivessem maior risco de desenvolver TB. Em artigo publicado no boletim de União de Luta Contra a Tuberculose, em 1990, o epidemiologista Styblo, que participou da formulação do DOTS, se manifesta claramente contra o tratamento preventivo, alegando não ser custo-efetivo nos países “em desenvolvimento” [12].

Nesse sentido, a experiência brasileira foi singular: já em 1988 o país reunia sua comunidade científica para definir novos protocolos adaptados à então recente pandemia de HIV, que elevava assustadoramente a incidência de TB. Já naquela época, recomendava-se um esquema de isoniazida por 12 meses nessa população, desde que descartada a TB pelo exame radiológico. A OMS apenas recomendaria tratamento preventivo entre PVHI em 2003.

Ainda que não seja possível aferir em que medida tal recomendação foi de fato implementada na rotina dos serviços de saúde, essa atenção precoce do PNCT brasileiro a essa questão é digna de nota. Em 2010, o Brasil ampliaria essa recomendação de tratamento preventivo para contatos assintomáticos. Entretanto, assim como na década de 80, apesar da existência precoce de tais protocolos, a sua efetiva implementação nos serviços de saúde sempre foi problemática no país, agravada pela não obrigatoriedade da notificação do tratamento preventivo da tuberculose nos sistemas de informação nacionais [13].

No âmbito global, apenas em 2015, o tratamento da tuberculose latente em contatos assintomáticos pas-

saria a ser recomendado em protocolos oficiais no contexto dos objetivos do desenvolvimento sustentável que previam a ambiciosa meta de eliminação da tuberculose como um problema de saúde pública até 2035. Nesse contexto, o tratamento da ILTB ganha caráter prioritário, reconhecendo-se que apenas com a expansão do tratamento preventivo pode se alcançar uma diminuição das taxas de incidência a uma velocidade compatível com tal meta ambiciosa [6].

Mas é sobretudo a partir de 2018 que o tema ganharia mais força política no contexto global, quando da realização de um painel de alto nível sobre a tuberculose, promovido pela Organização das Nações Unidas (ONU). Neste painel, o tratamento preventivo foi destacado como estratégia central para se alcançar a meta de eliminação da tuberculose até 2035, ratificando o compromisso da OMS. Com dito acima, foi nesse contexto que se começou a discutir no Brasil a necessidade de incorporação de um novo tratamento preventivo que fosse melhor tolerado, e permitisse a sua expansão nos serviços de saúde. Até então, o protocolo indicava a isoniazida em tomadas diárias por 6 ou 9 meses, esquema longo e com importantes efeitos adversos [14]. A exceção eram crianças, idosos, e hepatopatas, para quem o regime preferencial recomendado era de 4 meses de rifampicina em doses diárias. A associação por três meses de isoniazida com rifapentina em tomadas semanais, também chamada de 3HP, vinha sendo apontada, desde 2011, e em diversos ensaios clínicos internacionais, como a mais bem tolerada, apresentando melhor adesão e maiores taxas de conclusão comparativamente ao tratamento com isoniazida [15].

A trajetória da rifapentina: do desinteresse da indústria à tentativa de monopólio e *evergreening* pela *big pharma*

A rifapentina faz parte da classe das rifamicinas, tendo sido desenvolvida e patenteada pelo laboratório Lepetit no final dos anos 1950. Durante décadas, a rifapentina teve diferentes proprietários em uma complexa sucessão de fusões e aquisições realizadas no âmbito da indústria farmacêutica globalizada. Entretanto, apenas em 1998 ela teria seu uso aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), a agência reguladora dos Estados Unidos, para tratamento da tuberculose. Esse registro foi concedido ao laboratório Aventis que, alguns anos mais tarde, em 2004, daria origem à Sanofi-Aventis. Em 2011, são publicados os resultados de um grande ensaio

clínico financiado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos da América (EUA), que provaram a eficácia da rifapentina no tratamento preventivo da TB em um esquema semanal associado com isoniazida. Com base nesse estudo, a terapia então chamada 3HP passa a ser recomendada nos EUA, em 2011. Em 2014, o FDA aprova o uso da rifapentina para TB latente e a OMS a inclui em seu protocolo. Assim, decorreram quase quatro décadas entre os registros iniciais de patentes da rifapentina e sua aprovação pela FDA e pela OMS como medicamento essencial, e componente-chave dos regimes para prevenção da TB. Embora tenha sido propriedade de uma sucessão de empresas farmacêuticas, o desenvolvimento clínico da rifapentina contou com financiamento público: o ensaio clínico de fase III que estabeleceu a segurança e a eficácia do 3HP na prevenção da TB foi patrocinado, financiado e conduzido por um consórcio ligado ao CDC. Outros ensaios clínicos importantes foram financiados pelo *National Institutes of Health* (NIH) norte-americano [16].

Apesar disso, a Sanofi-Aventis, que até o ano de 2020 era o único fornecedor global da rifapentina, cobrava valores considerados muito elevados para o tratamento completo. Uma intensa mobilização da sociedade civil logrou uma significativa redução dos preços. Nos EUA, o preço cobrado pela Sanofi-Aventis baixou de 340 dólares por caixa, com os 32 comprimidos necessários para um tratamento completo, em julho de 2012, para 32 dólares em dezembro de 2013 [17]. Em 2019, a *Stop TB Partnership*, da UNITAID e do Fundo Global, conseguiram negociar uma redução de preços ainda mais significativa para os países de baixa e média renda com elevada carga de TB (incluindo o Brasil). A redução foi dos então 45 dólares por 3 meses de tratamento (preços já haviam subido dos 32 iniciais) para 15 dólares [18]. Em 2014 e 2016, com o objetivo de impedir a entrada de firmas de genéricos no mercado e manter seu monopólio, a Sanofi-Aventis solicitou patentes para uma combinação em dose fixa combinada rifapentina + isoniazida formulada para adultos, e para uma formulação infantil dispersível em água. A formulação em dose fixa permite a redução substancial do número de comprimidos necessários em cada tomada (de 9 para apenas 3 no esquema de 3 meses). Novamente, a Sanofi enfrentou forte oposição da sociedade civil à sua tentativa de *ever-greening*, tendo em vista que ambas as moléculas não são protegidas por patentes há décadas, e que seu monopólio constituiria importante barreira ao acesso, sobretudo em países de carga elevada. As patentes não foram

concedidas [19].

Em 2021, a UNITAID estabeleceu uma cooperação com a firma indiana de genéricos Macleods para fornecimento da dose fixa do 3HP ao custo de menos de 15 dólares por tratamento. Esse acordo foi renovado em 2022, e incluiu uma nova firma indiana que entrou no mercado, a Lupin, que passou a fornecer não apenas o 3HP, mas também a rifapentina na dose de 300mg, permitindo o tratamento ainda mais curto, de um mês com tomadas diárias ao custo de 34 dólares. Mais de 50 países com carga elevada de TB de renda baixa e média foram contemplados, entre eles o Brasil [20].

Apesar de todos esses avanços, o número limitado de fornecedores globais ainda constitui uma barreira importante de acesso ao diagnóstico e tratamento da TB latente. O Brasil, desde 2021, permanece em uma longa fila de espera para ter acesso à formulação em dose fixa.

A incorporação do 3HP no Sistema Único de Saúde no Brasil

Antes da incorporação do 3HP, dois regimes eram recomendados para o tratamento de ILTB no Brasil: um com rifampicina e o outro com isoniazida. Este último foi mais comumente utilizado e produzido localmente pelo laboratório público Farmanguinhos, do MS brasileiro. Ou seja, com a mudança no protocolo, o MS passou a importar rifapentina da Sanofi Aventis®, comercializada sob o nome PRIFTIN®, tornando-se dependente do mercado externo.

A rifapentina foi incorporada ao SUS em junho de 2020, e distribuída nos serviços de saúde a partir de junho de 2021, para tratamento preventivo da tuberculose no Brasil. No processo de incorporação, houve colaborações pontuais com a comunidade científica, tendo em vista que o tradicional Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Controle da Tuberculose foi desmontado durante o mandato do Governo Federal anterior (2019-2022), assim como todos os demais comitês do MS. Com a finalidade de realizar o treinamento de profissionais de saúde, especialistas foram convidados pelo MS para realizar webinários, formando e tirando dúvidas de prescritores, enfermeiros e, mais recentemente, agentes comunitários, sobre esse novo protocolo adotado no país.

Embora o regime 3HP venha progressivamente sendo mais prescrito, a expansão do tratamento preventivo em si (independentemente do esquema escolhido) continua muito aquém do desejável, enfrentando re-

sistências dos próprios profissionais que se recusam a prescrever longos tratamentos com potenciais efeitos adversos a indivíduos aparentemente saudáveis.

Apesar de não ter havido nenhum diálogo oficial do MS com laboratórios públicos oficiais do país, no sentido de buscar uma produção local desse medicamento, entrevistas em Farmanguinhos, um dos laboratórios farmacêuticos públicos do país, revelaram a existência de um projeto de desenvolvimento interno da dose fixa 3HP conduzido pelo departamento interno de pesquisa (dados pessoais não publicados). Destaca-se que Farmanguinhos já fornece ao MS outros medicamentos contra tuberculose tais como etionamida (250mg), isoniazida (100 ou 300mg), dose fixa 2 em 1 (isoniazida 150mg + rifampicina 300mg) e dose fixa 4 em 1 (Rifampicina 150mg + Isoniazida 75mg + Pirazinamida 400mg + Etambutol 275 mg).

As políticas de acesso e produção local de medicamentos essenciais contra tuberculose no PNCT brasileiro: um longo percurso

A produção local de medicamentos contra tuberculose no país faz parte, de fato, de uma longa tradição. Em um contexto anterior ao Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio (TRIPS), quando o Brasil não reconhecia patentes farmacêuticas, a produção local de medicamentos pela Central de Medicamentos (CEME) permitiu uma redução substancial do custo das matérias-primas. Em 1979, a CEME tornou possível a distribuição gratuita, pelo setor público, de um esquema padronizado, então considerado o mais moderno tratamento da tuberculose, acompanhado da proibição de venda nas farmácias privadas, uma iniciativa pioneira no mundo. Nesse sentido, o então Programa Nacional de Controle da Tuberculose antecipou o programa de HIV/AIDS que, a partir de meados da década de 1990, em estreita colaboração com a indústria pública produtora de medicamentos, conseguiu garantir o acesso universal aos antirretrovirais, impondo-se como um modelo a ser seguido no cenário internacional de saúde [13].

A política de acesso aos medicamentos do PNCT teve uma forte ressonância no contexto da época, marcado pela política de medicamentos essenciais da OMS, um dos pilares da declaração de Alma Ata (1978). Esta declaração incluía entre as suas diretrizes, a promoção do acesso aos medicamentos como uma das oito intervenções-chave nos cuidados primários de saúde, para

se atingir o objetivo da OMS de “Saúde para todos no ano 2000”.

Já em meados dos anos 70, foram adotadas diversas resoluções no âmbito da OMS, estabelecendo políticas que favorecessem o acesso aos medicamentos, os reconhecendo como um elemento fundamental na promoção da saúde. Por exemplo, na Assembleia Mundial da Saúde, em 1975, a resolução WHA 28.66 dizia respeito ao desenvolvimento de políticas de medicamentos ligadas às necessidades reais de saúde. Estas deveriam integrar a investigação, a produção e a distribuição. Em 1977, a OMS publicou o primeiro modelo de lista de medicamentos essenciais. Um ano mais tarde, em 1978, a Assembleia Mundial de Saúde WHA 31.32.23 adotou um programa de ação sobre medicamentos essenciais [21].

Este programa conclamava os países em desenvolvimento a criarem sistemas adequados de aquisição, armazenamento e distribuição, a fim de fornecer à população medicamentos de qualidade satisfatória a preços razoáveis. Segundo a OMS, as despesas com produtos farmacêuticos representavam até 50% do orçamento total da saúde nos países em desenvolvimento (contra 10% a 20% nos países desenvolvidos). Estas assimetrias eram ainda agravadas pelas desigualdades entre centros urbanos e zonas rurais: estimava-se que no final dos anos 1970, nas zonas rurais de muitos países em desenvolvimento, entre 60% a 80% da população não tinha acesso aos medicamentos essenciais [22].

Nesse sentido, as políticas de medicamentos implementadas no Brasil nos anos 70 são um exemplo notável de autonomia farmacêutica, indo na direção da ampliação do acesso a estes bens terapêuticos. Já em 1969, quando o Brasil estava sob o Governo militar de Médici, o governo federal suspendeu por decreto o reconhecimento de patentes para processos industriais de produtos químicos e farmacêuticos. Em 1971, o novo Código de Propriedade Industrial, editado pelo recém-criado Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), ratificou esse decreto. Estava aberto o caminho para que os laboratórios nacionais pudessem copiar livremente medicamentos utilizando o mesmo processo de produção dos laboratórios internacionais inovadores. A regulamentação dos “medicamentos similares” publicada pelo Conselho Nacional de Saúde em 1978, por meio da Resolução Normativa nº 4, também fortaleceu essa nova frente de oportunidades para os laboratórios brasileiros [23,24].

Deve-se ressaltar, no entanto, que apesar desses desenvolvimentos institucionais favoráveis, em meados da dé-

cada de 1970 o Brasil ainda importava grande parte dos princípios ativos de que necessitava. Embora a indústria química começasse a desenvolver-se mais intensamente nesta altura, graças ao segundo Plano Nacional de Desenvolvimento, lançado em 1975, a indústria farmacêutica brasileira foi muito pouco priorizada [23,25]. Mesmo assim, o Brasil conseguiu desenvolver uma importante indústria de produção de medicamentos.

Uma relevante iniciativa que marcaria o papel do Estado na política de medicamentos no Brasil foi tomada em 1971, também pelo Governo militar do presidente Médici, com a criação da Central de Medicamentos (CEME), órgão diretamente ligado à Presidência da República. Esse órgão foi inicialmente responsável pela regulação e distribuição de medicamentos produzidos por laboratórios farmacêuticos públicos para abastecer os programas de assistência farmacêutica do governo federal, dos estados e dos municípios.

A CEME teve um papel importante na consolidação do acesso a medicamentos como um direito fundamental no sistema público de saúde brasileiro. Durante a década de 1970, mudanças institucionais dividiram as ações dessa instituição em duas linhas operacionais concorrentes: a primeira, de natureza autonomista, defendia a intervenção do Estado para atender às necessidades de saúde por meio de investimentos em pesquisa e produção de matérias-primas e medicamentos, mantendo o setor privado sob seu controlo. Esta linha era apoiada pelos militares nacionalistas de “linha dura”, representados pelo General Médici, e pretendia acabar com a dependência externa do sector farmacêutico brasileiro, considerado estratégico para a segurança do país. Por isso, a história do CEME também está ligada à do desenvolvimento dos laboratórios públicos. Quanto à segunda orientação, ela visava a atender às demandas do setor privado, formado principalmente por empresas multinacionais. Nesta última configuração, o papel do CEME limitava-se à compra de medicamentos a preços mais baixos e, em contrapartida, o setor privado teria acesso a uma grande parte do mercado público de medicamentos. No entanto, no que diz respeito ao programa da tuberculose, foi a orientação autonomista que prevaleceu. Um mecanismo importante nesse sentido foi o Plano Diretor de Medicamentos (PDM), criado em 1973. De acordo com este plano, a produção de medicamentos no país deveria seguir uma lógica de desenvolvimento económico e social. As iniciativas introduzidas por este plano centraram-se em incentivos tanto para a produção de medicamentos em

laboratórios públicos oficiais como para a produção de matérias-primas e medicamentos por empresas privadas brasileiras [23,25–27].

Em 1972, os tuberculostáticos constituíam o segundo maior grupo em termos de valor de produção nos laboratórios públicos brasileiros: representavam 10 milhões de cruzeiros, o que corresponde hoje a 100 milhões de reais, ficando atrás apenas dos outros antibióticos. Em 1975, os tuberculostáticos continuavam a ser um dos medicamentos mais representativos na produção pública. Representavam 75% do valor da produção, ao lado de outros antibióticos, vitaminas, imunoterápicos e anti-helmínticos [28].

Ainda na década de 1960, o Brasil foi um dos primeiros países a adotar uma lista de medicamentos essenciais (RENAME), em 1964. Essa lista foi criada antes mesmo de a OMS propô-la, em 1977. Mais tarde, era vista como um complemento essencial ao trabalho da CEME [29]. Destinava-se a orientar a prescrição, a aquisição e a distribuição de medicamentos a todos os serviços de saúde do governo, contando com a produção pública de medicamentos e a produção de princípios ativos pelo setor privado nacional. A seleção dos medicamentos a incluir nesta lista incidiu sobre os principais problemas de saúde que afetam os grupos populacionais mais vulneráveis nas diferentes regiões do país [27].

Após a criação da CEME, foram criados diversos laboratórios públicos federais e estaduais, totalizando 20 laboratórios em 10 unidades federativas. A produção pública de medicamentos realizada no âmbito da CEME contribuiu para as diversas políticas governamentais de acesso a medicamentos nas últimas décadas no Brasil. Medicamentos não apenas para o combate à tuberculose, mas também, por exemplo, antirretrovirais não patenteados para o combate ao HIV/AIDS no Brasil em 1995 [23,25–27].

A estreita colaboração entre o PNCT e a CEME, permitiu a distribuição sistemática de medicamentos tuberculostáticos, contribuindo para a uniformização das ações do programa. Com a realização de compras em grande escala e centralizadas (que não estavam mais nas mãos dos diversos serviços de saúde públicos e privados dos estados e municípios), o Ministério da Saúde conseguiu reduções consideráveis de preços.

Com a adoção do esquema terapêutico mais moderno então disponível (curto prazo) para tuberculose sensível nos serviços de saúde, o Brasil passou a ser o maior consumidor mundial de rifampicina (respondendo por quase 60% do consumo mundial desse

princípio ativo no início da década de 1980). Nenhum outro país do mundo havia utilizado esse tratamento de forma rotineira e em escala nacional [30]. Quanto ao cenário atual de produção local de medicamentos essenciais, a rede pública farmacêutica precisa ser modernizada face às inúmeras exigências regulamentares e à entrada de novos medicamentos no mercado, o que é dificultado por obstáculos técnicos e regulatórios. Assim, apesar do país ainda produzir alguns medicamentos contra a tuberculose em seus laboratórios oficiais, nenhum deles possui a préqualificação da OMS necessária para sua exportação. Além disso, não existe uma verdadeira política farmoquímica para produção dos princípios ativos no país, que corre risco, de forma recorrente, de desabastecimento por indisponibilidade da matéria prima no mercado internacional, além de estar suscetível a inúmeras flutuações como nos ensinou recentemente a pandemia de COVID-19. [13]. Assim, recentemente o país enfrentou desabastecimento de rifampicina suspensão e tuberculina, além de imensa demora na aquisição do 3HP em dose fixa.

Somam-se aos fatores de ordem industrial, de propriedade intelectual e de capacidade produtiva acima apontados, as controvérsias científicas sobre as escolhas de tratamento e protocolos a serem adotados, o que vem aumentar e complexificar o debate sobre a incorporação da rifapentina e dos novos esquemas terapêuticos.

Conclusão

Na presente era da saúde global, a chamada abordagem *one health* enfatiza a proximidade entre a saúde humana, saúde animal e a saúde ambiental, incluindo até mesmo, saúde vegetal. O conceito foi introduzido no início dos anos 2000, enfatizando essa interdependência e riscos para a interação de animais humanos e não humanos ou selvagens, colocando a saúde como um ecossistema total. A recente pandemia de COVID-19 acentuou a importância de conceitos da abordagem *one health* [31]. De fato, determinantes sociais e ambientais pesam historicamente sobre a tuberculose: o processo desordenado de urbanização, a emergência de bacilos cada vez mais resistentes às drogas disponí-

veis e a interação com outros patógenos agravaram ainda mais o impacto epidemia de tuberculose. Com relação a este último aspecto, primeiro destacamos a epidemia de HIV/AIDS e a explosão da infecção cruzada nos anos 1990, e mais recentemente, a emergência SARS-CoV-2, coronavírus que modificou radicalmente o processo de cuidado da tuberculose causando imenso retrocesso nos programas nacionais de tuberculose por todo o mundo. A desestruturação dos serviços de saúde com a consequente fragilização das ações de diagnóstico e tratamento, durante a pandemia de COVID-19, foi responsável por uma piora sensível nos indicadores epidemiológicos desta doença infecciosa, de elevada carga sobretudo nos países do Sul.

Mas os consequências que abordamos com maior profundidade nesse artigo referem-se sobretudo ao acesso aos bens terapêuticos essenciais para tratamento da Tuberculose. A pandemia de COVID-19, responsável por desabastecimentos de insumos essenciais de diversos programas de saúde em todo mundo, nos ensinou mais do que nunca a importância da soberania nacional na produção de insumos essenciais de Saúde. Como mostramos aqui, em um contexto de carência de fornecedores do 3HP no cenário global, o Brasil poderia, por meio de seus laboratórios oficiais, contribuir para ampliar o acesso desta importante tecnologia nos países de carga elevada do sul global retomando sua autonomia farmacêutica e seu papel de protagonismo que exerceu na década de 1970 [32].

Assim, destacamos que a incorporação da rifapentina, a despeito de todas as controvérsias, pode representar não apenas uma oportunidade para acelerar a tão desejada redução na incidência de tuberculose no Brasil, por meio da expansão do acesso ao tratamento preventivo, como também pode significar nova oportunidade para que o país fortaleça seu complexo econômico industrial da saúde como atesta a iniciativa de desenvolvimento interno do 3HP em Farmanguinhos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse relacionados com o presente artigo.

Bibliografia

1. World Health Organisation. Global tuberculosis report [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2020 [citado 4 de março de 2022]. Recuperado de: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240013131>
2. Fox GJ, Nguyen TA, Coleman M, Trajman A, Velen K, Marais BJ. Implementing tuberculosis preventive treatment in high-prevalence settings. *Int J Infect Dis*. 2021;113 Suppl 1:S13–5.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Brasília (DF): MS, Ministério da Saúde; 2018.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília DF; 2019.
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública. Brasília (DF); 2017.
6. World Health Organisation. The END TB strategy global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2014 [citado 25 de abril de 2019]. Recuperado de: https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1
7. Gaudillière JP. La transformation de la tuberculose en problème global. Em: Bourg D, Joly P-B, Kaufmann A, organizadores. *Du risque à la menace, Penser la catastrophe* [Internet]. Puf. Paris; 2013 [citado 6 de fevereiro de 2019]. Recuperado de: <http://www.sophieslovers.com/fr/livre/?GCOI=98222100658870>
8. Gradmann C. Treatment on Trial: Tanzania's National Tuberculosis Program, the International Union against Tuberculosis and Lung Disease, and the Road to DOTS, 1977–1991. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* [Internet]. 2019 [citado 21 de fevereiro de 2020];74:316–43. Recuperado de: <https://academic.oup.com/jhmas/article/74/3/316/5520622>
9. Amrith S. In Search of a 'Magic Bullet' for Tuberculosis: South India and Beyond, 1955–1965. *Soc Hist Med* [Internet]. 2004 [citado 6 de abril de 2017];17:113–30. Recuperado de: <https://academic-oup-com.inshs.bib.cnrs.fr/shm/article/17/1/113/1628706/In-Search-of-a-Magic-Bullet-for-Tuberculosis-South>
10. Mcmillen CW. *Discovering Tuberculosis - A Global History, 1900 to the Present*. New Haven: Yale University Press; 2015.
11. Organisation Mondiale de la Santé, Programme mondial de lutte contre le Sida (OMS/PMS), l'Unité de recherches sur la tuberculose (OMS/TUB), l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (l'Union). Déclaration sur le SIDA et la Tuberculose, Genève, mars 1989. *Bulletin de l'union internationale contre la tuberculose*. 1989;64.
12. Styblo K. Chimiothérapie préventive dans la lutte contre la tuberculose dans les pays en développement. *Contre la chimiothérapie préventive*. *Bulletin de l'union internationale contre la tuberculose*. 1990;66.
13. Villarinho L. La pharmaceuticalisation de la lutte contre la tuberculose au Brésil : circulations de politiques et de savoirs à la lumière des archives et des témoignages de l'OMS et d'autres acteurs de la scène internationale de la santé (1967 à nos jours). [Paris, France]: École des Hautes Études en Sciences Sociales; 2021.
14. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. 2022.
15. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. World Health Organization; 2018 [citado 27 de fevereiro de 2022]. Recuperado de: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>
16. Londeix WP, Frick M, Vieira RMF, Lizmary P, Mabote L. Isoniazid/Rifampentine (3HP) Access Roadmap and Patent Landscape. New York, EUA: TAG - Treatment Action Group; 2020.
17. DeLuca A, Frick M, Lessem E, Kanouse J, Wegener D, Mingote LR. Activism on rifampentine pricing: removing cost barriers to improve the uptake of tuberculosis research innovations. *Public Health Action*. 2014;4:238–42.
18. Unitaid. The Global Fund. Stop TB Partnership. Rifampentine global price discount [Internet]. Geneva, Switzerland; 2020. Recuperado de: https://www.impact4tb.org/wp-content/uploads/2019/11/Rifampentine_Global_Price_Discount_Communique.pdf
19. Newsclick Report. Drug Giant Sanofi's Patent Claims on TB Drugs Faces Opposition [Internet]. Newsclick Report. 2019. Recuperado de: <file:///Users/luizvillarinho/Zotero/storage/P2TGNTTJ/drug-giant-sanofi-patent-claims-TB-drugs-faces-opposition.html>
20. Unitaid. Partners announce reduced price for patient-friendly tuberculosis preventive treatments - Press Release [Internet]. Unitaid. 2022 [citado 14 de junho de 2023]. Recuperado de: <https://unitaid.org/news-blog/tb-preventive-therapy/>
21. Organisation Mondiale de la Santé. Programme d'action sur les médicaments essentiels. Résolution de l'assemblée mondiale de la santé WHA 31.32, 23 mai 1978. *Bulletin de l'union internationale contre la tuberculose*. 1978;53.
22. Cassier M, Correa M. Brevets de médicament, luttes pour l'accès et intérêt public au Brésil et en Inde. *Innovations* [Internet]. 2010 [citado 18 de novembro de 2014];32:109. Recuperado de: <http://www.cairn.info/revue-innovations-2010-2-page-109.htm>
23. Torres RL. Capacitação tecnológica na indústria farmacêutica brasileira. Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2015.
24. Cassier M, Correa M, Loyola MA. Regulating the Copy Drug Market in Brazil: Testing Generics and Similar Medicines (1999–2015). Em: Cassier M, Correa M, organizadores. *Health innovation and social justice in Brazil*. 1st edition. New York, NY: Palgrave Macmillan; 2018.
25. Loyola MA. Sida, santé publique et politique du médicament au Brésil : autonomie ou dépendance ? *Sciences sociales et santé* [Internet]. 2009 [citado 23 de abril de 2017];27:47. Recuperado de: <http://www.cairn.info/revue-sciences-sociales-et-sante-2009-3-page-47.htm>
26. Cytrynowicz MM, Stücker A. Origens e trajetória da indústria farmacêutica no Brasil [Internet]. Narrativa Um; 2007. Recuperado de: <https://books.google.fr/books?id=gLwINQAACA>
27. Hasenclever L, Oliveira MA, Paranhos J, Chaves G. Desafios de operação e desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde [Internet]. Rio de Janeiro: e-papers; 2016 [citado 14 de abril de 2017]. Recuperado de: http://www.e-papers.com.br/produtos.asp?codigo_produto=2772
28. Marquesini AMBG, Do Carmo GT. Análise sistêmico-institucional da Central de Medicamentos - CEME. *Revista da administração pública*. 1980;14.
29. Miranda PHMV. Saúde pública, patentes farmacêuticas e acesso a medicamentos: arranjos para a produção de medicamentos essenciais no Brasil (1960-2013). [Rio de Janeiro]; 2014.
30. Gerhardt G. Germano Gerhardt interviewé le 6/08/1992 par Dilene Raimundo do Nascimento e Tânia Maria Dias Fernandes pour le projet *Memória da Tuberculose no Brasil*.
31. Magalhães JL de, Hartz Z, Jamil GL, organizadores. *Handbook of Research on Essential Information Approaches to Aiding Global Health in the One Health Context*. Medical Information Science Reference; 2021.
32. Gemal A, Keravec J, Menezes A, Trajman A. Can Brazil play a more important role in global tuberculosis drug production? An assessment of current capacity and challenges. *BMC public health* [Internet]. 2013 [citado 18 de fevereiro de 2016];13:1. Recuperado de: <http://bmcpubhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-279>