

A ESTREPTOMICINA NA TUBERCULOSE PULMONAR

José Fernando Carneiro

INTRODUÇÃO

O uso abusivo que vem sendo feito da Estreptomicina (SM) no tratamento da tuberculose pulmonar, torna recomendável a divulgação de algumas noções básicas sobre este medicamento, descoberto já se vão 15 anos. Move-nos a esperança de contribuir para uma aplicação mais razoável do produto em nosso meio.

Quanto às outras drogas antituberculosas, os abusos são ou menos freqüentes ou menos danosos. No caso, por exemplo, do Ácido para-amino-salicílico (PAS), trata-se de produto de preço mais elevado e de aplicação menos cômoda, que por isso tende a ser receitado unicamente pelo especialista, sobretudo quando se usa a via endovenosa. A Hidrazida do ácido isonicotínico ou Isoniazida (INH) é remédio cujo abuso acarreta inconvenientes de menor monta, se comparado à SM. Quanto à Cicloserina (CS), que pode produzir complicações sérias, seu uso ainda não se generalizou e a droga vem sendo usada somente pelos especialistas. Por isso mesmo, na presente atualização, focalizaremos especialmente o emprêgo da SM, embora a cada passo sejamos impelidos a discutir problemas marginais e ainda questões de interesse mais geral, mas cuja importância para a exata compreensão da moderna terapêutica antituberculosa é realmente decisiva.

ABUSOS COM A ESTREPTOMICINO-TERAPIA

Os abusos mais comuns que podemos observar no emprêgo da SM são: a) uso indiscriminado; b) uso isolado em casos de tuberculose; c) uso prolongado, além do tempo útil, ainda em casos de tuberculose. Com menos freqüência se cometem outros abusos, como o das dosagens inadequadas.

Receita-se a SM em qualquer processo infeccioso, antes mesmo de se estabelecer um diagnóstico exato. Até os leigos receitam as combinações, em uma só ampola, de SM e Penicilina, sem refletirem nos possíveis inconvenientes de tal prática. São inúmeros os

pacientes que sentindo qualquer pontada ou dôr torácica que lhes sugira a idéia de pneumonia tomam imediatamente uma mistura qualquer de SM e Penicilina. As cousas no Brasil, em matéria de abuso de medicamentos, chegaram a tal ponto que freqüentemente encontramos leigos que tomam SM, por iniciativa própria, se porventura se sentem cansados ou observam emagrecimento. Sentem-se garantidos com essa quimioprofilaxia. E os próprios médicos, longe de corrigir, contribuem para agravar uma atitude condenável. No terreno particular dos antibióticos é estorpecedor o açodamento com que êsses remédios são receitados. Parece mais fácil tratar as infecções de que diagnosticá-las. Para tanto, bastam os antibióticos de largo espectro, os as associações que realizam verdadeiros tiros de chumbo miúdo. Manejando êsses bacamartes, o médico se exime não só de um diagnóstico correto como de uma exame minucioso do paciente. Mas há outros inconvenientes. É bom lembrar as intoxicações provocadas pelo uso da SM e da Di-hidroestreptomicina (DHSM). Entretanto, está se generalizando a impressão de que em doses não acima de 1 g. diária a SM não ataca o VIII par. Ou então que combinando 0.5 g. de SM com 0.5 de DHSM estaremos dando uma dose incapaz de causar complicações cocleares ou vestibulares. Convém advertir que isso não é exato. Apesar de todas as precauções posológicas, ainda, há casos relativamente freqüentes de intoxicação vestibular (1). Deixemos porém de lado essas e outras complicações, bastante conhecidas, para frisar um ponto de capital importância.

Quando se aplica indiscriminadamente a SM — e daqui por diante tudo quanto dissermos acôrca da SM valerá igualmente para a DHSM — pode acontecer que se esteja tratando, sem se saber, e pois sem querer, uma tuberculose pulmonar, intestinal, renal ou ganglionar. Tratar nessas condições significa necessariamente tratar mal, e significa, freqüentemente, desperdiçar a possibilidade posterior de tratamento útil com a SM. Quando vier a ser feito o diagnóstico correto, e quando se quizer aplicar a SM dentro

de um esquema adequado, já não será possível.

Estando diante de um portador de germes SM-resistentes, precocemente aparecidos em virtude do emprêgo anterior desse antibiótico, feito sem as devidas cautelas.

Pode-se dizer que no Brasil, em face de um diagnóstico recente de tuberculose, quase nunca o tisiologista tem oportunidade de inaugurar um tratamento correto com a SM. O paciente já tomou antes algumas dezenas de gramas desse remédio, por motivos diversos, e em oportunidades diferentes, inclusive na fase de tuberculose inapercetida.

COMO IMPEDIR A ESTREPTOMICINA-RESISTÊNCIA

Consegue-se impedir ou pelo menos retardar bastante o aparecimento da resistência bacteriana às drogas antituberculosas graças ao uso simultâneo de pelo menos duas delas. Duas drogas, entenda-se bem, às quais os germes ainda sejam sensíveis. Aqui, a associação não é feita com a finalidade de alargar o espectro, como nas associações, já de domínio público, de Penicilina e de SM, mas com o fito de concentrar contra uma mesma espécie, diferentes remédios. A associação, no caso vertente, traz apenas um *alargamento de espectro no que diz respeito às diferentes raças de uma mesma espécie bacilar.*

As associações mais usadas são INH + SM, INH + PAS e SM + PAS.

O Professor Etienne Bernard (3) escreveu que o interesse principal do PAS é permitir, em associação com a SM, o uso mais prolongado do antibiótico de Waksman. Ou permitir, poderíamos acrescentar, o uso mais prolongado, e até em certos casos o uso mais proveitoso da INH, conforme adiante será explicado. Entretanto isto não diz tudo. O PAS é, isoladamente considerado, um agente de real eficácia, embora menos poderoso que a INH, a SM.

Recentemente uma substância também derivada de um actinomiceto, como já era o caso da SM, veio enriquecer o arsenal antituberculoso. Trata-se da CS, droga bastan-

te ativa e que, conforme se viu (2), funciona bem em associação. A neurotoxicidade e o alto preço da CS infelizmente restringem um pouco nossa possibilidade de usá-la com frequência. Mais recentemente ainda foi introduzida uma nova droga que passou a ocupar o 3º lugar, logo após a INH e a SM, na lista dos remédios anti-tuberculosos (16). Referimo-nos a Tioamida do ácido alfa-etil-isonicotínico (1314 Th), derivada, como a INH, do Ácido isonicotínico, mas sem o radical hidrazida, distinta portanto da INH e ativa contra os germes INH-resistentes.

Possuímos hoje, portanto, 5 grandes remédios na luta antituberculosa: INH, SM, 1314Th, PAS e CS. E a associação dessas substâncias só traz vantagens. Obtem-se somação dos efeitos antituberculosos — embora não haja potenciação — e retarda-se consideravelmente o aparecimento da resistência a qualquer deles. Em boa companhia, a SM por exemplo pode muito frequentemente ser usada por período superior a 1 ano, caso seja necessário, enquanto isoladamente usada o aparecimento da resistência bacteriana costuma ocorrer ao cabo de algumas semanas.

Há sem dúvida outros medicamentos que estão naquela posição modesta que Etienne Bernard atribuiu ao PAS. Por exemplo, as sulfonas. A diamino-difenil-sulfona, cujo emprêgo isolado não dá resultados apreciáveis em clínica humana, pode servir eventualmente como elemento de associação com a SM, porque retarda o aparecimento da SM-resistência (4, 5, 6, 7). A Diamino-difenil-sulfona é usada na dose de 150 mg diários. Sua fraca toxicidade é atestada pelo seu largo emprêgo na lepra. Aliás, um novo derivado da Diamino-difenil-sulfona, quase destituído de toxicidade, e ativo contra a tuberculose, vem sendo experimentado com êxito na Europa, na dose de 150 a 300 mg. diários (8). A Tiosemicarbazona de Domagk (TB1) não parece retardar o aparecimento de germes SM-resistentes (7, 9, 10, 11). Contudo os Laboratórios Geigy recentemente lançaram no comércio uma combinação de INH e de uma nova Thiosemicarbazona. (nicotinaldeído-tiosemicarbazona) que seria menos tóxica e mais eficaz na prevenção da INH — resistência que o TB1 (11a). Um grupo de irlandeses (12, 13) clama que o "Hinconstarch" — um polímero sintético preparado por condensação de fécula de ba-

tata oxidade pelo ácido periódico com uma mistura equimolar de INH e p-aminobenzolthiosemicarbazona — vem dando resultados terapêuticos comparáveis aos obtidos com os regimes habituais de INH + PAS e INH + SM, e retardando igualmente o aparecimento de germes INH-resistentes. Afigura-se a esses autores, cujas opiniões necessitam ainda ser confirmadas, que o “Hinconstarch” é a substância ideal para iniciar o tratamento da tuberculose, pois ela permite deixar de reserva, para uso ulterior, se necessário for, a SM e o PAS. Ainda como agentes de combinação com a SM deve-se citar a Viomicina (14) e até a Terramicina (7). A primeira é produto cuja toxicidade é bastante conhecida; quanto à Terramicina, para que ela se mostrasse efetiva no retardar a SM-resistência, seria preciso empregá-la em doses muito elevadas e sem interesse prático (7). Investigadores paloneses (15) já nos informam que o Ácido 5-bromosalicilhidroxâmico (T40), empregado em combinação com a INH tem uma eficiência idêntica à do PAS no retardar o aparecimento de germes INH-resistentes. E’ possível que em combinação com a SM sua ação seja também idêntica à do PAS.

Alguns médicos se sentem tentados, por vêzes, a aplicar simultaneamente tôdas as drogas antituberculosas, na suposição de que, procedendo assim, os resultados terapêuticos serão melhores e a resistência bacteriana será combatida ainda mais eficazmente. Realmente, muitos pacientes toleram bem o emprêgo simultâneo da INH, da CS e da SM ou então da INH, da SM e do PAS, ou até dos quatro remédios ao mesmo tempo, mas *não há vantagem maior, senão em certos momentos e circunstâncias, na aplicação simultânea de mais de dois tuberculoestáticos*. Nisto o acôrdo é praticamente unânime entre os pesquisadores (17, 18, 19). Aliás, só uma vantagem terapêutica muito nitida justificaria o risco do emprêgo simultâneo de 3 ou até 4 drogas, quando conhecemos as reações indesejáveis e até algumas vêzes fatais que cada uma delas, isoladamente, pode proporcionar, sobretudo o PAS e a CS. O fato portanto de empregarmos nos casos ordinários só 2 drogas de cada vez, resulta também do desejo de reduzir ao mínimo razoável os riscos da terapêutica. Entretanto, *no tratamento das cavernas recentes, empregamos mais de duas drogas simultaneamente pelo espaço de 4 a 6 semanas*. Também em casos de tuberculose avançada, enquanto não se tenha determinado a

sensibilidade dos germes, e havendo motivo para supor que a tuberculose em questão seja causada por bacilos resistentes a um ou mais de um dos tuberculoestáticos, a aplicação simultânea e transitória de três drogas, ou até de quatro, poderá ser feita, na esperança de que os germes sejam sensíveis a, pelo menos, duas delas. O que se colima, em tais casos, é fornecer simultaneamente duas drogas ativas.

Não resta dúvida que o aparecimento de germes resistentes não é função unicamente do regime de drogas prescrito. Outros fatores influem na determinação desse fenômeno, e entre eles cumpre citar o tipo de lesão. Há lesões que regredem tão rapidamente sob a ação dos antibióticos, que não há tempo, por assim dizer, para que se desenvolva o fenômeno da resistência. Respondem muito bem ao tratamento os focos miliares, os focos exsudativos recentes, as lesões ulcerativas do faringe, laringe, e árvore traqueobrônquica. Quando não havia ainda o PAS nem a INH, e que só dispunhamos da SM, ela se mostrava eficaz sobretudo nas tuberculoses miliares. E falhava no tratamento das cavernas estabelecidas, não só porque não promovia seu fechamento, como porque não determinava a esterilização da expectoração. Imaginou-se que a explicação para o fato estaria nas condições peculiares da circulação das cavernas, tão bem estudada, entre outros, por Birkelo e Brosius (20). Realmente, a circulação pulmonar se encontra profundamente comprometida nos pulmões com lesões crônicas, com cavidades antigas, ou com zonas extensas de caseose, enquanto a circulação nada sofre nos tuberculosos miliares e recentes, conforme Lopo de Carvalho (21) demonstrou com suas angipneumografias. No caso particular das cavernas, entretanto, se é verdade que existem artérias pericavitárias obliteradas por processo de endoarterite, não é menos exato que a caverna tuberculosa aberta se encontra recoberta internamente por um tecido de granulação muito bem vascularizado. E Canetti (22) mostrou que a maioria dos bacilos nas cavernas se acham superficialmente localizados no que êle chamou a “membrana piogena”. Por isso mesmo Russell, Dressler, Middlebrook e Denst (23) não vêm na vascularização das cavernas obstáculo maior à atuação dos antibióticos. Steenken (24), aliás, demonstrara a penetração da SM nas cavernas. Russell e colaboradores (23) explicam que *a falência da SM se deve à presen-*

ça do ácido desoxiribonucleico no conteúdo cavitário. Esta substância, antagonista da SM, é que impede a rápida limpeza das cavernas abertas. Outra substância que parece existir na "membrana piogena" das cavernas é o ácido para-amino-benzóico (PABA), antagonista do PAS. Mas o INH pode agir na caverna sem qualquer impedimento à sua ação. Não só ela penetra muito bem nas lesões cavitárias e nodulares, como sua ação não é antagonizada. Daí os resultados imediatos que ela proporciona no tratamento das cavernas. Mas em tais casos, quando aplicamos SM e INH, estamos na realidade fazendo tratamento apenas com a INH. E por isso é que se observa o aparecimento rápido de germes INH-resistentes, enquanto os germes SM-resistentes aparecem em muito menor número, conforme observaram Russell e colaboradores (23). Nos casos em que se consegue com a INH aquilo que Purriel (25) chama de "caseotomia química", a saber, a liquefação e a eliminação do caseum, a associação SM-INH volta a funcionar com pleno rendimento. Antes disso, a associação citada age como se estivessemos aplicando uma única substância, e portanto sem impedir o aparecimento rápido e abundante da INH resistência. Já a combinação SM-PAS, embora pouco efetiva, não propicia o aparecimento de germes resistentes. É que essa combinação age eficazmente sobre os germes, em menos número, localizados na zona mais periférica do tecido de granulação, mas não atinge os germes da "membrana piogena". Os dinamarqueses Torning, Jensen e Klaer (26) informam, todavia, haver conseguido tornar abacilares vários portadores de cavernas, e sem observar antes a emergência de estirpes INH-resistentes, associando a INH com a Tebamina, que é um ester fenil do ácido para-amino-salicílico. Ou este produto não é antagonizado pelo PABA, ou o PABA tem menos importância na caverna tuberculosa do que o ácido desoxiribonucleico.

A nosso vêr, em face de uma caverna grande mas recente, e sobretudo rica em bacilos, justifica-se o emprêgo simultâneo durante algumas semanas de 3 e até de 4 tuberculoestáticos. Essa aplicação de várias drogas num curto espaço de tempo nos tem dado resultados animadores em casos de cavernas recentes em pacientes que nunca haviam sido tratados anteriormente. Em cavernas mais antigas de pacientes que já vêm fazendo uso de dois tuberculoestáticos há alguns meses, essa concentração de dro-

gas não tem proporcionado resultados animadores. Também aqui, o que se procura é fornecer simultaneamente duas drogas ativas. Em muitos casos o impasse de uma caverna que não se esteriliza pode ser vantajosamente corrigido ou prevenido graças à resecção, ou, algumas vezes, graças à colapsoterapia. Uma caverna colapsada passa a ser um foco menos propício ao aparecimento de germes resistentes do que uma caverna aberta. As condições de anaerobiose que passam então a prevalecer vem determinar uma parada da multiplicação bacilar. Como os tuberculostáticos agem apenas sobre bacilos em fase de multiplicação, e a colapsoterapia impede essa multiplicação, poder-se-ia imaginar um antagonismo de ação entre esses dois métodos de tratamento. Mas na realidade a colapsoterapia é um recurso bacteriostático, e neste sentido, de ação análoga à das substâncias modernas. Do ponto de vista clínico e terapêutico, é por vezes aconselhável associar uma cousa e outra. É impressionante como, às vezes, respondem bem e depressa, sob a ação do colápsio aplicado em tempo, certas cavernas rebeldes aos tuberculoestáticos e destinadas a se transformar em viveiro de germes resistentes, ou então em cistos que viriam a exigir depois a cirurgia de resecção.

SUSPENSÃO DO TRATAMENTO PELA ESTREPTOMICINA

Nem sempre se evita, é certo, apesar de tôdas as precauções, o surgimento de estirpes SM-resistentes. Aqui devemos antes nos entender quanto a certos fatos, começando pela própria expressão *resistência*. Os germes ditos SM-resistentes crescem em meios de cultura nos quais existe SM. Toleram pois a presença de SM. São germes *SM-tolerantes*. Um micróbio resistente é aquele cuja espécie fica fora do espectro de ação de determinado antibiótico, quaisquer que sejam as circunstâncias, qualquer que seja a dose empregada. Para designar as variações de sensibilidade de uma espécie bacteriana a um antibiótico seria melhor a expressão *tolerância*, proposta por Hauduroy e Rosset (27). Parece entretanto que também aqui a fisiologia terá seu vocabulário próprio em desacôrdo com a correta linguagem da biologia e da medicina. E nós, por força do hábito, falaremos em SM-resistência, deixando todavia claro que essa resistência ou tolerância é em geral relativa, simples questão de grau, podendo entretanto

chegar ao extremo conhecido como dependência, quando certas raças de bacilo tuberculoso passam a se desenvolver melhor na presença da SM.

De um modo geral se considerava, até pouco tempo, que os germes sensíveis a 10 y poderiam reagir ainda vantajosamente ao tratamento. Em relação à INH o teto era mais baixo, pois se havia visto que uma vez aparecidos germes resistentes, mesmo fracamente resistentes, o aumento da dose não costumava mais trazer sua destruição (28). Mas para a SM se aceitava o alto limite de 10 y, tendo em vista a concentração máxima que se pode obter no sangue circulante, quando se aplica a SM em doses aceitáveis. Canetti e Grumbach (29), estudando a difusão intralesional da SM em pacientes submetidos à dose diária de 1 g verificaram que a concentração do antibiótico nos tecidos lesados ficava em geral abaixo de 10 y. Enquanto nas proporções do parênquima pulmonar livres de tuberculose, a concentração atingia em média 16 y, nas lesões caseosas sólidas, nas cavernas e nos gânglios linfáticos a concentração média ficava abaixo de 10 y, sobretudo nos gânglios linfáticos onde quer a presença, quer a própria ação da SM é quase nula. Enfim, a SM é encontrada no seio das lesões tuberculosas em doses suficientes para promover a bacterioestase de estirpes muito sensíveis, mas não mais a bacterioestase de estirpes sensíveis somente a 10 y. Essa e outras verificações, sobretudo de natureza clínica, levaram os pesquisadores a abandonar esse limiar de 10 y, havendo atualmente a tendência de rotular como resistente a estirpe bacilar que mostrar qualquer grau de resistência maior que a de estirpe padrão H37 Rv. Por isso, alguns autores, como entre nós Magarão, consideram resistentes, para fins de orientação clínica, os germes que crescem em presença de concentrações de 1 y e de SM, e no que se refere a INH, os germes que crescem em concentrações de 0.2 y. Para nós, um germe resistente a 3 y de INH é seguramente um germe sempre resistente, pois essa é, como veremos, adiante, a concentração máxima bacteriológicamente ativa que se consegue com a INH, em certos indivíduos privilegiados, mesmo quando a dosagem química revela concentrações de 5 mg. de INH por mililitro de sangue. Em relação à SM parece-nos que os germes resistentes a 5 y são germes que seguramente não se beneficiarão mais com o emprêgo desse produto, mesmo que se aumente muito a dose, cor-

rendo o risco das reações indesejáveis. No que diz respeito a qualquer estirpe determinada, resistente a 5 y será melhor abandonar o tratamento pela SM. Mas há, sem dúvida, neste problema outros aspectos. Sabemos, por exemplo, que a resistência dos germes varia muito nas diferentes lesões de um mesmo indivíduo, e até numa mesma lesão (30-35).

A heterogeneidade das populações bacterianas — heterogeneidade tanto no que diz respeito à sensibilidade dos germes às diferentes drogas quanto à sua virulência, às suas propriedades antigênicas, às suas exigências metabólicas — acentua-se muito nos indivíduos em tratamento quimioterápico. Já numa mesma amostra de escarro pode-se encontrar freqüentes vezes germes SM-resistentes e SM-sensíveis. E a diversidade de germes que aí se encontra dá apenas uma pálida idéia daquela existente na intimidade das lesões. Há assim que considerar, mesmo num paciente que só elimine germes resistentes, a possibilidade, diríamos melhor, a probabilidade da existência de germes sensíveis. Wipf e Humpert (35) examinando a sensibilidade dos germes encontrados em lesões retiradas por via da ressecção pulmonar, obtiveram resultados expressivos. Em 9 casos em que os germes da expectoração eram PAS-resistentes, cultivaram, a partir dos espécimes cirúrgicos, 22 estirpes resistentes e 9 susceptíveis. Em 10 casos em que os germes da expectoração eram SM-resistentes, encontraram 18 estirpes resistentes e 9 susceptíveis. Em 10 casos INH-resistentes, 27 estirpes resistentes e 8 susceptíveis. Em 5 casos nos quais o escarro mostrava germes susceptíveis ao PAS, cultivaram, a partir dos espécimes cirúrgicos, 10 estirpes susceptíveis e 5 moderadamente resistentes. Em 4 casos que eliminavam germes susceptíveis SM a análise das lesões forneceu 10 estirpes totalmente susceptíveis e 11 resistentes. Em 4 casos eliminando germes susceptíveis à INH, a análise das lesões forneceu 4 amostras susceptíveis e 7 resistentes.

Como se vê, não será possível atribuir senão um valor relativo ao antibiograma da expectoração. Mas mesmo assim ele não deve ser ignorado, pois quando aparecem germes resistentes na expectoração, a proporção de resistência nos focos é apreciável.

Temos ainda que considerar a possibilidade de uma multiplicação inesperada de germes altamente sensíveis, longo tempo quiescentes no seio de lesões necróticas. Os antibióticos somente agem sobre germes cujo

metabolismo é intenso. Quando em fase de repouso, em período de estagnação, de inatividade metabólica, eles escapam à ação dos antibióticos (36). Os focos caseosos sólidos ficam por isso ao abrigo da ação dos remédios modernos, não tanto porque esses remédios deixem de penetrar na zona necrosada, pois eles penetram, em concentrações ainda efetivas, conforme Canetti (29) mostrou em relação à SM, mas porque os germes lá estão em vida latente (37-39). Os antibióticos exercem porém uma ação de presença, de fiscalização, e tão logo há multiplicação bacilar passam a exercer sua ação específica, jugulando o surto, anulando as consequências desastrosas da liquefação do caseum, desde que, bem entendido, os germes sejam sensíveis.

Não esquecer, finalmente, que os bacilos *fatocitados* ficam ao abrigo da ação da SM, ao contrário do que ocorre quanto à INH, que se mostra igualmente efetiva para germes extra ou intracelulares. Foi Barski (40) quem primeiro mostrou, em cultura de tecidos, que os bacilos, havendo penetrado no interior dos monócitos tornam-se insensíveis à ação de concentrações de SM nitidamente bacterioestáticas para os bacilos extracelulares. De acordo com os trabalhos de Barski (40), já citado, de Mackness e Smith (41) e de Suter (42), verifica-se que a INH, numa concentração de 0.03 a 0.05 y age tanto sobre os bacilos extra-celulares quanto sobre os intracelulares, enquanto a SM, que pode agir sobre os bacilos extra-celulares até em concentração inferior a 1 y, tal seja a sensibilidade dos germes, somente tem ação sobre os bacilos intracelulares quando sua concentração no tecido circundante atinge cifras entre 10 a 25 y. Será também curioso informar, a esta altura, que, a SM de alguma maneira favorece a fagocitose dos bacilos tuberculosos, segundo experiências *in vitro* com BCG e leucócitos de cobaias (43). Mas esses bacilos intracelulares voltam a ser, muitas vezes, extracelulares, e pois sensíveis à ação da droga. As circunstâncias citadas explicam aqueles casos nos quais se logra êxito terapêutico com o uso da SM, na sua dosagem habitual, em pacientes que certo momento só eliminavam germes resistentes a 10 y numa aparente discordância entre a clínica e o laboratório.

O que não se justifica é a insistência na aplicação da SM em pacientes que eliminam repetidamente e apenas germes capazes de crescer em concentrações altíssimas

de SM, 50 a 100 y, por exemplo. É de concluir em tais casos que os vários sítios dos quais o catarro advém estão eliminando unicamente germes resistentes. E mesmo que existam na intimidade das lesões germes sensíveis, como muito provavelmente existirão, estes, não se encontrando em fase de multiplicação mas sim de repouso, estarão ao abrigo da ação das drogas tuberculoestáticas.

Tudo deve ser feito no sentido de se evitar a criação e a multiplicação de raças altamente resistentes à SM, não só tendo em vista as necessidades da terapêutica, conforme estamos vendo, como ainda as da profilaxia. Cresce, cada dia, o número de portadores de lesões crônicas, eliminadores de germes resistentes e que representam, sem dúvida, uma perigosa fonte de contágio, em que pese o optimismo de alguns pesquisadores.

ESTREPTOMICINA-RESISTÊNCIA "AB-INITIO"

Os tuberculosos crônicos que eliminam germes resistentes trazem consigo uma periculosidade especial, qual seja a de propagarem uma tuberculose que se desenvolverá ao abrigo da ação dos antibióticos. Tem-se que em virtude do número crescente de pessoas incompletamente curadas, venha a crescer a incidência de casos novos SM-resistentes "ab initio", tal como já está ocorrendo com a Penicilina no campo das infecções estafilocócicas, onde estamos vendo de novo, em número apreciável, casos de septicemia estafilocócica e de osteomielite, semelhantes àquelas que víamos há 15 anos atrás.

Thomas e colaboradores (44) relataram há cinco anos, 9 casos de tuberculose dos quais 5 resistentes "ab-initio" à SM, 4 ao PAS e 1 a ambas as drogas. Em nenhum dos casos observaram resistência inicial à INH. Thomas chama a atenção para a resistência da variedade bovina ao PAS e aconselha que nos casos de "ab-initio" ao PAS se verifique se não se trata da variedade bovina do bacilo. Chaves e colaboradores (45), de julho de 1953 a janeiro de 1955, isolaram bacilos de 385 pacientes com tuberculose pulmonar recém-diagnosticada, e encontraram em 6 casos (1.6 por cento) amostras bacilíferas significativamente resistentes à SM e em 9 casos (2.3 por cento) amostras resistentes à INH. Ne-

nhum dêsses 15 doentes era resistente às duas drogas ao mesmo tempo.

Entretanto, o fenômeno da resistência simultânea "ab initio" a duas ou mais drogas pode ocorrer. E' o caso de uma moça de 17 anos, anteriormente vacinada com BCG e que, servindo como enfermeira num sanatório dinamarquês veio a adecer de tuberculose pulmonar. Segundo informa Tarnowski (46) essa moça eliminava germes virulentos, altamente resistentes à SM, ao PAS e à INH. Foi porém tratada com êxito pelo pneumotórax artificial. Caso muito mais grave foi o relatado por Katz, Storey e McCormick (47), de uma pneumonia tuberculosa fulminante numa mulher de 31 anos e no qual os bacilos isolados, altamente virulentos, eram resistentes "ab initio" à SM, PAS e INH. Também Meissner (48) relatou o caso de uma criança de 16 meses de idade, do sexo feminino, que veio a apresentar um quadro de "pneumonia caseosa", contagiada por seu pai que havia sido tratado pela INH. Tanto no escarro paterno quanto no lavado gástrico da criança foram encontrados germes catalase-negativos e resistentes à INH em concentrações de 50 y. Em colaboração com Freerksen, Meissner (49) relatou um novo caso de uma criança, também feminina, com 16 meses de idade, com germes primariamente resistentes a 1 y de INH e catalase-negativos. Num terceiro caso os germes eram INH-resistentes, porém virulentos e catalase-positivos. Os casos de Freerksen e Meissner foram encontrados entre 679 casos iniciais de tuberculose infantil; mas entre 1.060 casos de tuberculose inicial do adulto não encontraram um único causado por germes INH-resistentes.

Já foram igualmente registrados casos de meningite determinados por germes SM e INH resistentes (50). Uma das observações mais recentes (16) se refere a uma menina de dois anos e meio com meningite causada por germes resistentes *ob-initio* à SM e à INH. O processo tuberculoso rebelde ao tratamento intensivo com os tuberculostáticos habituais veio a responder favoravelmente à Thioamida do ácido alfa-etiliosonicotinico.

Entre nós, Silveira (51) em cujo serviço (Instituto Brasileiro de Investigações da Tuberculose — Bahia) — se pratica sistematicamente o antibiograma, encontrou 8 casos resistentes "ab-initio" à INH e à SM ao mesmo tempo. E num dos casos, que se apresentava com tuberculose pulmonar avançada, os germes eram resistentes a 100

y de DHSM e 100 y de INH, em cifras de resistência altíssimas, como se vê. Em outro, cuja resistência a ambas as drogas era igualmente alta, havia tuberculose pulmonar avançada moderadamente. Nenhum dêsses doentes recebera qualquer tratamento anti-tuberculoso. Em 5 dos 8 casos foi possível estabelecer a fonte de contágio, pois que residiam com parentes tuberculosos crônicos, eliminadores de germes resistentes. Apresentamos no quadro a seguir, com a devida venia, alguns dados referentes aos 8 casos vistos pelo Professor José Silveira. (Ver quadro).

De um modo geral o curso dessas tuberculoses foi benigno. Sómente em 1 caso — o de número 5382 — houve progresso acentuado das lesões pulmonares, apesar dos tratamentos empregados.

Felizmente as infecções com germes SM-resistentes, a despeito das facilidades do contágio inter-humano, não estão ocorrendo com a freqüência que se poderia supor. Cummings e Livings (52), realizando o teste de sensibilidade em 1166 pacientes tuberculosos que nunca haviam recebido a SM encontraram 30 casos resistentes e 10 microgramas. Uma incidência pois de 2.6 por cento. Chaves e colaboradores (53) que já haviam, conforme vimos, se ocupado dêsse assunto (45), realizaram em Nova York, no ano de 1955 uma pesquisa mais intensiva e examinando os bacilos encontrados no escarro de 631 adultos e 32 crianças recentemente declaradas tuberculosas e sem tratamento quimioterápico anterior, verificaram que todos os germes provenientes de crianças eram sensíveis à SM, e à INH, mas que entre os adultos havia 12 por cento de casos eliminando germes com resistência moderada a uma das drogas. Entretanto, só em 0,5 por cento do total dos casos havia resistência alta à SM. Em relação à INH essa resistência inicial alta foi observada em 0.8 por cento dos casos.

Seria de desejar que a determinação de casos resistentes "ab-initio" fôsse feita usando índices mais baixos como 1 y para a SM e 0.02 y para a INH. Isto nos daria certamente um quadro mais real da incidência dêsses casos.

Arany e Lewis (54) quizeram vêr na baixa incidência de casos SM-resistentes "ab-initio" uma prova do papel insignificante desempenhado pelas reinfecções exógenas na epidemiologia de tuberculose. A massa dos casos de tuberculose que vemos seria ainda o resultado de primo-infecções ocorridas an-

Pacientes com resistência inicial à INH e à DHSM

(Professor José Silveira)

Número	Data	Idade	Sexo	Côr	Contágio	Forma Clínica	Resist. inicial à INH	Resist. inicial à DHSM
5024	6/10/55	4	F	Br.	pai	primo-infec.	0.25 y	50 y
5145	26/11/55	43	F	Preta	cônjuge	mod. avançada	5 y	100 y
5228	12/ 1/56	19	M	Parda	?	avançada	100 y	100 y
5280	2/ 2/56	30	M	Br.	?	mínima	10 y	20 y
5339	3/ 3/56	32	F	Parda	irmão	mínima	10 y	20 y
5375	21/ 3/56	22	F	Preta	mãe	mod. avançada	10 y	20 y
5382	2/ 4/56	24	F	Parda	irmão	mod. avançada	100 y	100 y
5372	26/ 3/56	21	M	Parda	?	mod. avançada	10 y	50 y

tes da era da quimioterapia. Se assim fôse, poderíamos esperar para dentro de poucos anos o aparecimento, em número crescente, de casos de primo-infecção com germes resistentes, e, ulteriormente, passaríamos a observar casos de tísica pós-primária causados por êsses germes. Na infância e adolescência teríamos um número relativamente maior de tísicos causadas pro germes resistentes do que na população adulta, cuja primo-infecção, na maior parte dos casos, data de época anterior à introdução da SM. As recentes observações de Chaves (53) não parecer fortalecer êsse ponto de vista pois aí não se encontrou um só caso de tísica infantil causado por germes resistentes, embora alguns casos de tísica de adulto o fossem. E' verdade que os achados de Freerksen e Meissner (49) falam em sentido oposto. De qualquer sorte, antes de sermos epidemiologistas, bacteriologistas ou patologistas, somos clínicos e assim, deixando de lado qualquer conclusão patogenética cuja exatidão não podemos ainda avaliar, devemos pensar nos casos de tuberculose que embora ainda raros e algo peculiares em seu comportamento, estão porém surgindo, causados por germes resistentes à SM, ao PAS, à IHN.

Tudo indica que o número de indivíduos com resistência natural a êsses germes SM-tolerantes, INH-tolerantes ou PAS-tolerantes é superior ao número de indivíduos naturalmente resistentes ao bacilo de Koch clássico, de virulência padrão. E' que os germes ditos resistentes são germes de virulência algo diminuída. Decrescendo a virulência dos germes, sobe a importância relativa do fator terreno na determinação da tuberculose. Esta, e não aquela lembrada por Arany e Lewis, parece ser a explicação mais adequada para a raridade dos casos de tuberculose evolutiva causados por germes ditos resistentes.

Virulência dos Germes Resistentes

A resistência à INH se acompanha, frequentemente, de perda ou melhor, diminuição da virulência dos germes, com modificação simultânea de certas atividades enzimáticas. A perda da atividade catalásica, por exemplo, guarda relação com o fenômeno da perda da virulência, pelo menos no que se refere ao bacilo de Koch. Porque não devemos esquecer que os germes ácido-resistentes saprófitas têm alto poder catalásico, maior que o de qualquer bacilo tuberculoso, por mais virulento que seja. Mas, enquanto

os bacilos INH-resistentes catalase-positivos conservam-se virulentos, os bacilos INH-resistentes catalase-negativos mostram-se pouco virulentos, quer para o cobaio, quer para o homem. A virulência dêsses últimos germes embora ainda sensivelmente maior que a do BCG ou a do H37Ra, é bem menor que a das estirpes virulentas habituais.

Costuma-se dizer que os germes resistentes à INH podem ser sub-divididos em resistentes virulentos e resistentes avirulentos. Isto é correto, em linhas gerais. Entretanto, a virulência dos germes INH-resistentes catalase-positivos é algo menor que a do bacilo de Koch clássico. Esses germes virulentos INH-resistentes determinam sem dúvida lesões caseosas nas vísceras do cobaio, mas para tanto se exige dose maior que aquela habitualmente empregada quando se inocula o bacilo selvagem, seja a variedade humana, seja a bovina. Em nenhum germe INH-resistente, Magarão (55) encontrou uma virulência de tipo padrão. Por outro lado, mesmo os germes INH-resistentes de virulência muito atenuada, catalase-negativos, determinam no cobaio e no camondongo lesões bem mais acentuadas que aquelas provocadas pelo BCG ou pelo H37Ra. São lesões com nenhum caseum mas que podem eventualmente levar os animais à morte (56). Outras vezes êsses germes determinam surpreendentemente quadros de cirrose hepática (57). Surge aos nossos olhos uma nova patologia, de aspecto variadíssimo, à espera de um novo Laennec, capaz de unificá-la.

Os germes INH-resistentes, catalase-negativos, são rotulados como pouco virulentos porque não produzem, salvo exceções, lesões caseosas na cobaia, mas por isso apenas não devemos concluir que não possam ser patogênicos para o homem. A êsse respeito N. Rist (58) lembrou o caso do bacilo de Kiel, germe seguramente muito pouco virulento para o cobaio, e que entretanto causou a morte de 73 crianças no célebre acidente de Lubeck. Poderíamos acrescentar outro exemplo, mais recente, o do bacilo amarelo, avirulento para a cobaia, e que entretanto, entre os 17 casos relatados por Wood, Bühler e Pollak (59) de tuberculose humana produzidos por êles, acarretou 5 mortes. Em Copenhagem foi recentemente observado (60) um caso de tuberculose fatal produzido por um bacilo ácido-resistente que não era entretanto patogênico nem para o cobaio nem para o coelho.

Os germes INH-resistentes, avirulentos para o cobaio, serão patogênicos, de alguma

forma, para a espécie humana? Citamos vários casos (16,46—50) em que êsses germes se mostraram patogênicos para o homem. Mas em geral eles parecem bem tolerados. De qualquer sorte, o que se deve ter em mente é que a *finalidade do tratamento medicamentoso é a cura do doente com estancamento da eliminação bacilar e recuperação de sua capacidade de trabalho*. Sem dúvida, será melhor eliminar germes resistentes e pouco virulentos a eliminar germes de virulência padrão. Mas não devemos esquecer que êsses pacientes incompletamente curados, eliminadores de germes resistentes e isso muitas vezes devido ao emprêgo desordenado e errôneo quer da SM quer da INH — constituem, ao lado dos residuais, o grande problema da tisiologia moderna. Entendemos por residuais os portadores de processos ou lesões pulmonares, pleurais, mediastinais ou diafragmáticos resultantes de uma tuberculose inativada mas que trazem consigo uma diminuição mensurável da capacidade funcional ou perigo de futuros acidentes infecciosos, supurativos ou hemorrágicos. Tanto os portadores de lesões residuais clinicamente significativas quanto os eliminadores de germes resistentes poderiam em sua grande maioria ter obtido cura satisfatória se houvessem sido tratados a tempo e adequadamente. Diagnóstico tardio e tratamento mal conduzido é o que atesta a existência em nosso meio desses dois exércitos: os eliminadores de germes resistentes e os residuais grosseiros.

O fenômeno da perda de virulência pode também ocorrer vinculado à SM-resistência. Vários autores já o verificaram (61-64).

Kazlowski e colaboradores (64) referem por exemplo o achado, num hospital de Nova York, de 3 pacientes, entre 106 que nunca haviam recebido INH mas sómente SM e PAS, em cujos escarros foram encontrados germes de baixa virulência, sensíveis à INH, mas resistentes à SM, ao PAS ou a ambas as drogas.

De qualquer sorte, o aparecimento da SM-resistência acompanhada de perda de virulência não é fenômeno comparável, nem em grau nem em frequência, com o que se observa em relação à INH. Como regra, os germes SM-resistentes são virulentos (66-67). Por isso mesmo, porque nossos rejeitos em face dos estirpes SM-resistentes são maiores do que em face das estirpes INH-resistentes, é que *embora com muitas restrições, tolera-se o ocasional emprêgo isola-*

do da INH mas nunca o emprêgo isolado da SM.

Convém repisar que só ocasionalmente se pode tolerar o emprêgo isolado da INH. Entretanto, há quem faça isso de maneira quase sistemática, e agora se pretende até fazer isso em larguíssima escala, a pretexto de profilaxia. Santos Neves e Espindola (68) já iniciaram em nosso meio a aplicação da INH aos comunicantes. Dada a inocuidade prática da INH, é tentador aplicá-la às pessoas mais expostas ao contágio. A tentação é até grande, pois sempre é mais agradável fazer algo do que ficar de braços cruzados, como tantas vezes ficávamos, mais espectadores do que atores, em matéria de epidemiologia da tuberculose. Depois, a quimioprofilaxia, no Brasil, será muito bem aceita, pois corresponde ao gosto tão brasileiro de receitar e de tomar remédios. Mas será necessário ponderar se o emprêgo isolado da INH na profilaxia não acarreta inconvenientes comparáveis ao seu emprêgo isolado no tratamento dos tuberculosos já clinicamente manifestadas. Não nos aventuraremos a emitir parecer neste ponto. Mas todos concordarão que o problema deva ser equacionado.

Há também agora, em vésperas de execução, o projeto de profilaxia — emprêgo indiscriminado e isolado da INH para todas as pessoas tuberculino-positivas — que um organismo sanitário (SESC) planejou para o interior do Brasil, nas áreas em que não seja possível o cadastro torácico. Do uso indiscriminado do BCG se quer passar ao uso indiscriminado da INH. Paseados apenas no tuberculino-digastístico, que não permite de forma alguma distinguir a tuberculose-infecção da tuberculose-doença, se quer dar a todos os suspeitos, inocentes ou não, comunicantes ou não, a INH. Enfim, na base de um tipo imperfeito de diagnóstico, pretende-se executar um tipo imperfeito de tratamento, na esperança de fazer profilaxia.

Acêrca do Emprêgo Diário da Estreptomomicina

Outro ponto que desejamos ferir diz respeito à questão do emprêgo diário da SM. Ainda é frequente vermos médicos que tratam seus tuberculosos com 1 g diário de SM, quando não mais. Isso é desnecessário, como é igualmente desnecessário fraccionar as doses em aplicações de 12 em horas. Basta aplicar 1 injeção em dias alternados, cada injeção de 1 g para um adulto de 60 quilos. Como a imaginação é fértil, há os

que empregam a SM de 3 em 3 dias, mas aplicando duas injeções de 0,5 g, com intervalo de 12 horas, em cada 3 dias. É uma complicação inútil, e não ser que se procedesse assim para evitar fenômenos secundários leves, de tipo parestésico (formigamento ou sensação de pele esticada em torno da boca, etc.), ocorrendo porventura quando se injetasse de uma só vez uma dose maior de SM. Pessoalmente, jamais observamos que a aplicação de duas injeções de 0,5 g em 24 horas fôsse melhor tolerada que uma aplicação única de 1 g no mesmo espaço de tempo. Havendo necessidade, preferimos recomendar o emprêgo noturno da SM, aplicando a injeção de 1 g quando o paciente se vai deitar (69).

Num estudo realizado em 1951, em 4 hospitais de Nova York, procuraram seus autores (70) comparar os resultados obtidos com o emprêgo da SM, diária e 3 vezes por semana. Todos os pacientes, em número de 528, receberam simultaneamente o PAS, sendo a duração média do tratamento de 10 meses. Quanto às melhores obtidas, a diferença não foi significativa, do ponto de vista estatístico. Mas no grupo que recebeu a SM diariamente houve um número significativamente maior de reações tóxicas.

Aliás, antes da descoberta do PAS e da INH, quando ainda se empregava a SM isoladamente, já se observara (71) que a redução de dosagem da SM de 2 g diários para 1 g diários, sem diminuir o rendimento terapêutico, fazia baixar um pouco a percentagem de acidentes tóxicos; na dosagem de 0.5 g diários a SM ainda se mostrava igualmente afetiva, e já aí sua toxicidade baixava de 80% para 7%, como se vê no quadro abaixo:

Comparação da eficácia terapêutica e da toxicidade da SM de acordo com diferentes regimes (71)

dose de SM	% de casos melhorados	% de sintomas tóxicos
2 g ¹ diariamente 120 dias	80	80
1 g diariamente 120 dias	83	27
0.5 g diariamente 120 dias	83	7

O emprêgo combinado da SM, seja com o PAS, seja com a INH, veio permitir uma redução de sua posologia sem perda do rendimento terapêutico. Assim, a vantagem das associações não está apenas no fato de retardarem o aparecimento da resistência bacteriana, mas também no fato de propiciarem o emprêgo da SM em doses tais que os acidentes tóxicos se tornaram muito raros.

W. B. Tucker (72) publicou recentemente os resultados de uma investigação, em larguíssima escala, realizada nos hospitais militares dos Estados Unidos e destinada a analisar o exato rendimento da terapêutica antimicrobiana da tuberculose. Entre outras coisas foram comparados os resultados de três regimes: a) 1 g diário de SM mais 12 g diários de PAS. b) 0.50 g diário de SM mais 12 g diários de PAS; c) 1 g de SM 2 vezes por semana mais 12 g diários de PAS. Nenhuma diferença significativa se observou nos resultados terapêuticos dos três regimes.

Alguns resultados parciais obtidos na Inglaterra (73) pareceriam estar em divergência com estes observados nos Estados Unidos. Ao cabo de 3 meses de tratamento verificaram pequena superioridade do regime de 1 g diário de SM + 200 mg diários de INH sobre o regime de 1 g de SM duas vezes por semana + 200 mg diários de INH. Se os condutores destas experiências houvessem procurado comparar 1 g diário de SM + 200 mg diários de INH com 1 g de SM de 48 em 48 horas + 200 mg diários de SM, a conclusão possivelmente seria diferente. Não teriam também, muito provavelmente, observado vantagem alguma no regime de doses diárias de SM, se esta droga houvesse sido aplicada em associação com 300 mg de INH e não apenas 200 mg. Igualmente, se houvessem comparado, com os próprios regimes escolhidos, os resultados obtidos ao cabo de 9 meses e não de 3 meses apenas. Recentemente Crofton (74) voltou a insistir na vantagem da SM diária.

Em nossa prática pessoal o emprêgo da SM em dias alternados combinado a 300 mg diários de INH tem proporcionado rendimento igual ao da SM diária. A intermitência no uso da SM vem sendo recentemente combatida por aqueles cuja experiência um pouco menos favorável da intermitência se baseia no seu emprêgo bi-semanal. Sendo o uso diário da SM superior ao seu uso duas vezes por semana, não se deve todavia concluir que seja necessariamente superior ao seu emprêgo em dias alternados,

como parece estar implicado em certos pronunciamentos, que combatem simplesmente, sem maior análise, o uso "intermitente" da SM.

Aliás, pesquisas recentes (75) estão mostrando que a própria INH pode também ser empregada intermitentemente, sem inconveniência e até com vantagem. O uso intermitente das diferentes drogas parece corresponder a um princípio geral de quimioterapia anti-tuberculosa. Mas mesmo levando em conta esses resultados que começam a ser divulgados, não nos parece aconselhável o emprêgo de certas fórmulas oferecidas à classe médica nas quais se acham presentes, numa mesma ampola, a SM e a INH. O próprio emprêgo intermitente da INH (75) não obedece aos mesmos intervalos que devem ser adotados para a SM. Os resultados obtidos por Payne e colaboradores (75, 77) com o uso intermitente da Estreptohidrazida, não nos convencem de sua vantagem em face dos regimes de associação geralmente adotado. E quando se deseja, como ainda é a regra geral, empregar a INH diariamente mais a SM duas vezes por semana, ou em dias alternados, como fazemos, os referidos preparados não apresentam qualquer serventia. O mesmo comentário se aplica aos preparados que reúnem, numa mesma ampola, a SM e o PAS. Todavia, uma ressalva deve ser admitida, qual seja a possibilidade de algumas dessas combinações representarem, a bem dizer, um preparado novo, capaz até de agir sobre germes simultaneamente insensíveis à SM e ao PAS. Em relação à INH e a uma thiosemicarbazona, afirmam alguns que o produto "Hinconstarch" representa algo de mais eficaz e de menos tóxico que a simples soma dos dois remédios. Ocorrerá fato semelhante em relação a alguma dessas combinações de SM + INH ou de SM + PAS? Ao que sabemos, nada há ainda de positivo, sequer de promissor, neste terreno.

Interpretação de certos achados

Em focos necróticos residuais cirurgicamente extraídos, D'Esopo (78) encontrou, quer ao exame direto, quer em cultura, um número menor de bacilos de Koch nos espécimes de pacientes que haviam recebido PAS e SM diariamente durante 8 meses do que naqueles pacientes que haviam recebido PAS diariamente e SM duas vezes por semana, também durante 8 meses. Constituiria esta verificação, se amplamente con-

firmada, um bom fundamento para o emprêgo diário da SM? Não, seguramente.

Nos focos residuais de pacientes tratados com a moderna quimioterapia antituberculosa, o exame bacteriológico direto fornece uma percentagem de positividade muito maior do que a cultura. Por sua vez a cultura de germes ainda proporciona uma percentagem de positividade maior do que inoculação. O paradoxo se explica facilmente: uma parte considerável dos germes encontrados ao exame direto é inviável, e entre os germes ainda viáveis e pois cultiváveis, muitos são avirulentos. Assim é que no grupo de pacientes que haviam recebido PAS diariamente e SM duas vezes por semana, o mesmo D'Esopo encontrou 25 por cento de lesões necróticas com presença de bastonetes ácido-resistentes de aspecto normal ao exame direto, mas apenas 10 por cento de lesões necróticas com germes cultiváveis. Amoruso (79) num material de 162 resecções pulmonares de pacientes que haviam tomado antibióticos por um período suficientemente longo, encontrou bacilos ao exame microscópico direto em 82.5% dos espécimes examinados, mas somando as culturas e as inoculações obteve apenas 27.2% de resultados positivos. A inoculação desses germes encontrados em lesões necróticas residuais vem mostrar que a maioria deles é de baixa virulência. Kazlowski e colaboradores (64) inoculando esse tipo de germe em cobaias verificaram dois fatos interessantíssimos: primeiro, que eles são de baixa virulência; segundo, que não há correlação entre a perda de virulência e grau de resistência específica a determinada droga. Tanto podem ser avirulentos, ou quase isso, os bacilos INH resistentes encontrados nas lesões necróticas residuais quanto os bacilos apenas SM resistentes. Há um contraste pois com o que se observa de referência aos bacilos eliminados pela expectoração ou encontrados nas lesões abertas. Nestes, a perda de virulência ocorre sobretudo quando os germes se tornam INH-resistentes.

Aliás, o achado, em lesões tuberculosas curadas, de germes ora inviáveis, ora viáveis mas avirulentos, é anterior à introdução das drogas modernas. Em uma discussão a respeito de sobrevivência e revivescência de bacilos em lesões tuberculosas curadas, Feldman (78) frisou este fato, lembrando os trabalhos antigos de A. Stanley Griffith. E não só em lesões curadas tais germes foram encontrados. Os velhos tisiologistas se recordam, por exemplo, dos acha-

dos de Rist (80, 81), referentes à presença de bacilos de virulência atenuada nos exsudatos pleurais de pacientes em tratamento pelo pneumotórax. Isto para não falar na queda de virulência dos bacilos em casos de lupus vulgar, fato muito conhecido e tão mais interessante quanto a gravidade e a extensão das lesões lúpicas não guarda relação com o grau de atenuação das estirpes recolhidas. Mais um exemplo de atenuação de virulência com conservação de patogenicidade. É uma pena aliás que o problema da perda de virulência dos germes no seio das lesões necróticas não houvesse sido estudado de maneira mais exaustiva, no passado.

No momento, o que desejamos frisar, é que o fato de se encontrar em focos necróticos residuais de pacientes tratados com SM diária um número de germes cultiváveis menor do que nos pacientes tratados com SM duas vezes por semana, não chega, por tudo quanto foi dito, a ter significação maior. E considerando também que *no correto tratamento da tuberculose devemos empregar não só a SM e o PAS, mas ainda, se necessário, a INH e a CS, a ligeira superioridade da SM diária + PAS sobre a SM bisemanal + PAS, observada por D'Esopo (78) no exame de focos residuais cirurgicamente removidos antes da introdução da INH, carece de significação prática.*

Vimos também certos resultados (69) mostrando que, ao cabo de três meses, o rendimento terapêutico com o uso de SM diária combinada à INH é ligeiramente maior do que com o uso bi-semanal da SM combinada à INH diária. Conforme se deve ter percebido, a vantagem é aparente e deixa de ter valor se considerarmos: a) a muito maior toxicidade da SM quando empregada diariamente; b) o fato de que a SM deve ser usada em combinação e não isoladamente; c) o fato de que *o tratamento quimioterápico da tuberculose pulmonar deve ser prolongada e contínuo, importando mais os resultados finais que os iniciais.*

No que diz respeito ao problema das estirpes resistentes, D'Esopo (82) refere que, quando se aplica PAS diário + SM bisemanal, o aparecimento de germes PAS-resistentes se dá mais precocemente do que quando se aplica PAS diário + SM diário. Entretanto, esta vantagem do uso diário da SM desaparece se considerarmos que, por sua vez, o aparecimento de estirpes SM-resistentes ocorre mais tardiamente com o regime do PAS diário + SM bi-semanal do que com o regime PAS diário + SM diá-

rio. Na verdade, a resistência ao PAS não constitui um problema dos mais sérios. O PAS é a droga antituberculosa cuja resistência aparece mais tardiamente (83), nos regimes de associação, enquanto a INH é a droga cuja resistência, mesmo nos regimes de associação, aparece mais precocemente (48). A SM fica a esse respeito em posição intermediária.

Como avaliar os resultados da quimioterapia

Conforme se está vendo na presente exposição, simples resumo do muito que há sobre a matéria, a avaliação dos resultados que proporcionam as diferentes drogas e os vários regimes é, em geral, baseada: 1) *na análise das melhoras clínicas*; 2) *na análise das melhoras radiológicas*; 3) *na análise bacteriológica*, apreciando-se as alterações de sensibilidade dos germes e a rapidez de estancamento da eliminação bacilar; 4) *na percentagem mde recaídas ulteriores ao tratamento*; 5) *no estudo das peças de resecção pulmonar, analisadas sob o ponto de vista histo-patológico, químico (concentração dos antibióticos nos tecidos) e bacteriológico (concentração, virulência e resistência dos germes).*

Recapitulando e concluindo

Baseados nos resultados que acabamos de citar empregamos costumeiramente a SM dia sim, dia não. Entretanto, nota-se nos trabalhos americanos que a SM ora é empregada diariamente, ora 2 vezes por semana. Dir-se-ia ser correto empregá-la diariamente em certos casos, ou 2 vezes por semana em outros casos. Não haveria lugar para seu emprego 3 vezes por semana, nem em dias alternados. Entretanto, esta última é a dosagem que vimos aplicando, de um modo geral, desde 1947, e que nos parece mais do que satisfatória. Com isso fugimos aos percalços decorrentes do uso quotidiano, e retardamos, tanto quanto possível, o aparecimento de estirpes resistentes à INH e ao PAS.

O emprêgo diário da SM — sempre ao lado da INH, da CS ou do PAS — justifica-se apenas nas duas ou três semanas iniciais do tratamento, ou por período um pouco mais longo nos casos de tuberculose hematogena, bilateral, evolutiva, realizando uma dessas formas que outrora caminhavam para a chamada *tísica galopante*. Mas não são esses os casos mais comuns. A maioria das vezes a tuberculose não apresenta quadros tão agudos, e um tratamento eficaz

pode ser feito, mesmo no início, ou logo após as primeiras semanas de tratamento, com a aplicação interminente da SM.

Também não devemos persistir no seu emprêgo quando os germes eliminados se mostrem resistentes. Conforme foi anteriormente mencionado, é possível encontrar no pulmão de um mesmo indivíduo germes com tolerância muito variável às diferentes drogas (35), incluindo a SM (30-34). Mas quando no esputo dos pacientes todos os germes se mostram resistentes à SM, não há porque insistir no seu emprêgo. *Devemos guardá-la para novo e eventual ataque, tão logo ocorra a liquefação de algum foco caseoso sólido, momento em que a população bacilar aumenta impressionantemente, exibindo estirpes de variada sensibilidade aos antibióticos.*

A persistência dos bacilos no interior de certas lesões residuais é muito longa e não nos parece razoável manter permanentemente ou indefinidamente um organismo sob a ação da quimioterapia, apenas com finalidade profilática. Por outro lado, não ocorrendo liquefação, nem êsses surtos iterativos da caseificação que conduzem à formação dos granulomas tuberculosos gigantes, a morte dos germes que existem em pequeno número e em vida latente no interior de lesões necróticas perfeitamente encapsuladas é questão de tempo, e independe da ação dos antibióticos.

Compreende-se por tudo isso a inutilidade de aumentar as doses de SM, além, digamos, do limite máximo de 1 g diário, com o fim de obter êxitos terapêuticos mais rápidos ou êxito terapêutico nos casos rebeldes. Os insucessos terapêuticos derivam menos de insuficiente concentração do produto na intimidade das lesões do que de circunstâncias como essas: 1) serem os germes resistentes à SM; 2) estarem em vida latente; 3) estar a SM sendo antagonizada por substâncias como o ácido desoxirribonucleico.

Com as doses aconselhadas de SM não há, por outro lado, motivo para fazer as interrupções, os célebres "descansos para desintoxicação", de que fala D'Esopo (82), mostrando seus inconvenientes. A interrupção do tratamento pela SM deve ser ditada por outros motivos que são a idéia de deixar o paciente "descançar". O "descanço" ora de uma ora de outra droga resultará sobretudo das mudanças ditadas pelas nossas necessidades estratégicas no combate ao bacilo.

Outros êrros ainda poderiam ser citados. Mas isso nos levaria longe. Seríamos levados a discutir, por exemplo, quais as melhores indicações da SM dentro da tuberculose pulmonar e ainda qual a melhor oportunidade do seu emprêgo em face de um caso concreto. Veríamos então que *a melhor conduta a seguir, em muitos casos, é exatamente a oposta da que vem sendo adotada em nosso meio. A SM não deveria ser usada com arma inicial de ataque, tão freqüentemente como se faz no Brasil, e ao contrário do que se pratica em países como a Holanda, Dinamarca e Inglaterra.* Casos há, por exemplo, nos quais se prescreve SM e INH a portadores de germes sensíveis exatamente à SM e INH, mas na realidade tudo se passa no organismo como se o paciente estivesse a receber unicamente a SM. Esta causa de êrro, por ser pouco conhecida, deve ser aqui mencionada. Noel Rist (85) em artigo recente nos fornece alguns dados sobre as concentrações medicamentosas no sangue. Assim, 6 horas após a ingestão de INH — na dose de 4 mg por quilo de peso — a dosagem química revela em média 5 mg de INH por mililitro de sangue. Entretanto, quando se faz a chamada dosagem bacteriológica, isto é, quando se coloca o sangue em contacto direto com o bacilo em um meio de cultura, encontra-se taxas de INH que variam entre 0.2 y a 3 y por centímetro cúbico. Na metade dos indivíduos a concentração ativa não ultrapassa 0.4 y. Essa inativação do medicamento, que é um fenômeno normal, varia muito nos diferentes indivíduos, mas, como Rist mostra, ela é constante num mesmo indivíduo. A maneira como o indivíduo acetilisa a INH não está na dependência de qualquer perturbação digestiva ou nutritiva intercorrente, mas é determinada por fatores genéticos. Conforme investigação realizada por Harris e cols. (86) nos Estados Unidos, a percentagem de inativadores da INH é muito mais alta entre os descendentes de japoneses do que entre os descendentes de europeus. Em certas pessoas, a inativação chega a tal ponto, que mesmo um tratamento feito com altíssimas doses de INH mostra-se inútil, não esteriliza as lesões nem a expectoração, nem determina o aparecimento de germes INH-resistentes. Assim, a eliminação de germes sensíveis à INH em pacientes submetidos há alguns meses ao uso da INH, nos deve fazer pensar que êsse medicamento esteja sendo transformado no sangue em derivados inativos, sobretudo em derivados acetilados.

Cumpra então dar a associação INH-PAS, uma vez que o PAS, entrando em competição com os mecanismos de acetilação do organismo, diminui a acetilação do INH e aumenta a proporção de INH livre e ativo no sangue circulante. Eis uma aplicação inesperada do PAS, que neste momento passa a ser o agente ideal de associação tanto com a INH quanto com a SM.

Outra oportunidade na qual não se deve insistir no emprego da SM é quando estivermos diante de um foco tuberculoso sólido e desejarmos porventura sua eliminação quimioterápica, enfim quando desejarmos conseguir aquilo que Purriel (25) chama de casectomia química. Conforme Curci (87) mostra em suas belas experiências em animais, a INH promove a liquefação e eliminação do caseum, enquanto a SM exerce ação oposta, favorecendo o encapsulamento dos chamados focos redondos. Deve a SM portanto ser empregada quando se delibera caminhar para a catectomia cirúrgica.

Outra oportunidade ainda na qual não se deve insistir no emprego da SM é no tratamento da caverna crônica. Citamos atrás a ação bloqueadora sobre a SM do ácido desoxiribonucleico existente na "membrana piogena" das cavidades, e dissemos que aplicando nestes casos SM + INH tudo se passa como se estivessemos aplicando apenas a INH. Vimos a informação prestada por Törning e colaboradores (26) quanto aos bons resultados da associação INH + Tebamina. A crêr em informações recentes (88) também a CS parece ter ação eficaz na limpeza de cavernas ativas.

E qual seria a melhor combinação de drogas para iniciar o tratamento da tuberculose pulmonar? SM + INH como se faz no Brasil, ou INH + PAS como se faz na Holanda? E' cêdo para responder de maneira categórica. Se as afirmações de Barry e colaboradores (12, 13) se confirmarem, passaremos a recomendar o uso do "Hinconstarch" no tratamento inicial da tuberculose, exatamente porque isso nos permitirá ter de reserva a SM, o PAS, e produtos de ação semelhante ao PAS, como o ácido 5-bromosalicilhidroxâmico (T40).

Num país como o Brasil em que tudo se espera da quimioterapia — e onde até, em matéria de profilaxia, se pretende lançar mão da quimioterapia — seria recomendável que a Campanha Nacional Contra a Tuberculose se interessasse pelo estudo dessas novas substâncias e dessas combinações do tipo do "Hinconstarch" como é por exem-

plo a combinação INH + Nicotinaldehidiotiosernicarbazona (Fenateba ou Neoteben composto). Tudo indica que em futuro próximo poderemos superar as principais dificuldades em que ainda nos encontramos, em matéria de tratamento da tuberculose. Cumpra apressar êsse processo, trabalhando no rumo certo. Não podemos, todavia, nos deter neste e em outros aspectos semelhantes, pois estaríamos fugindo ao escôpo do presente artigo, que é o de assinalar os êrros ou abusos mais grosseiros perpetrados com o uso da SM.

O que não padece dúvida é que, mesmo agora, o emprego mais judicioso da quimioterapia antituberculosa existente — SM, INH, PAS, CS, etc. — virá não só reduzir de muito o número de inválidos que, graças a essas drogas, escaparam apenas de morrer quando poderiam se ter realmente curado, como virá ainda diminuir a percentagem de pacientes enviados para a cirurgia das resecções, recurso sem dúvida precioso, mas do qual se tem abusado muito nos últimos anos. *O emprego incorreto dos antibióticos e o uso imoderado das resecções caminham juntos, e constituem os dois grandes abusos da hora presente em matéria de terapêutica da tuberculose.*

Enquanto em alguns países, como o Brasil, aumentam a legião dos crônicos, dos pacientes salvos da morte, mas incompletamente curados, e eliminadores de germes resistentes e a legião dos residuais curados da tuberculose mas freqüentemente incapacitados para o trabalho, na Inglaterra a tuberculose nos últimos anos vem sendo exterminada em cem por cento dos casos atendidos nos hospitais especializados. Nos Estados Unidos, Middlebrook (89) comunicava em 1956 que no seu hospital todos os casos de tuberculose admitidos nos dois anos anteriores, e que não haviam recebido tratamento pela SM nem pela INH antes de entrar no hospital, todos haviam se tornado "não infecciosos", isto é, todos haviam tido sua expectoração negativada, e isso com o uso sómente da quimioterapia, sem cirurgia e sem repouso absoluto.

O que importa para obtenção de resultados tão excelente, mais ainda do que tratar o paciente no início da doença, é iniciar o tratamento de maneira correta.

Em contraste, a triste situação brasileira nesta matéria nos é indicada por êsse fato, posto em evidência, entre outros, no último Congresso Nacional de Tuberculose (1958): mais da metade, cêrca de 2/3

(63.4%) dos pacientes se internam nos hospitais de tuberculose já eliminando germes resistentes a concentrações muito altas de SM, e cerca da metade (48.8%) eliminando germes resistentes a concentrações também elevadas de INH. Esses índices mostram, de maneira expressiva, o mau uso que se vem fazendo da quimioterapia antituberculosa em nosso país. Os pacientes são internados, portanto, no dizer de Flávio Poppe de Figueiredo (90), tendo "grandemente diminuídas as probabilidades de conseguir inativação das lesões por meio da quimioterapia".

Em artigos anteriores (91-93) chamamos a atenção para esse fato e atribuímos ao uso inadequado e abusivo das drogas modernas uma parte de responsabilidade no baixo rendimento que os pacientes vêm a obter depois nos hospitais brasileiros de tuberculose. Num desses artigos (92), após mostrar o pouco rendimento dos hospitais e o aumento do tempo de permanência, dizíamos: "Estou certo de que se as autoridades encarregadas da Campanha Nacional de Tuberculose promovessem um inquérito a esse respeito, obteríamos esmagadora evidência estatística de erros lamentáveis, perpetrados tanto no plano geral do tratamento quanto no próprio modo de emprego das drogas modernas". E em outro (93) concitávamos as autoridades encarregadas da Campanha a favorecer a execução dos testes de resistência: "Julgo que o Serviço Nacional de Tuberculose deveria desenvolver campanha no sentido de facilitar aos interessados a execução desses testes, indispensáveis a quem deseja manejar com acerto e apuro, e real benefício para a coletividade, as armas poderosas de que hoje dispomos".

Certamente nem todos os tisiologistas pensarão como nós. Há aqueles que ainda se recusam a tomar na devida consideração, pelo menos no plano prático da clínica e da terapêutica, as profundas diferenças biológicas e patogênicas existentes entre germes resistentes e germes sensíveis, e há por outro lado aqueles para os quais os germes, uma vez resistentes, perdem simplesmente sua virulência, e deixam pois de constituir um

problema terapêutico. Uma bissetriz deve ser traçada entre essas duas correntes extremas, e foi o que tentamos fazer ao longo deste e de outros artigos. A nosso ver, torna-se necessário que os médicos, sobretudo os chamados especialistas, procurem investigar com mais frequência a sensibilidade dos germes aos diferentes agentes antituberculosos, tanto no início quanto no decurso do tratamento. Não basta hoje, quando se pedem exames de escarro e lavados gástricos e brônquicos, saber se há presença ou ausência de BK. Temos necessidades de saber muito mais. Queremos saber se os germes são resistentes ou sensíveis, virulentos ou avirulentos, catalase-positivos ou catalase-negativos. Como diz Noel Rist, o bacilo nem sempre é igual a si mesmo (85).

Sem dúvida há causas de erro muito sérias, seja na correta execução de um antibiograma, seja na sua interpretação. E por outro lado não são poucas as situações nas quais o tisiologista deverá agir sem possibilidade de recorrer a qualquer determinação de sensibilidade. Nas tuberculoses de primo-infecção, também na meningite tuberculosa, e ainda nas tuberculoses mínimas é freqüente que não se consiga identificar de pronto germe algum na expectoração, no líquido, ou mesmo por meio do lavado brônquico. E como o tratamento deve ser instituído sem delongos, o achado bacilar se torna cada vez mais raro. Mas toda vez que seja possível realizar o antibiograma, isto deve ser feito. A tuberculose urinária, por exemplo, se presta particularmente ao estudo bacteriológico e já foi citada como um terreno privilegiado para a avaliação dos diferentes regimes de drogas (94), à semelhança das infecções urinárias crônicas, ditas inespecíficas, no tratamento das quais a determinação da sensibilidade dos germes presta serviços inestimáveis (95). A prática assídua dos testes de sensibilidade aos tuberculoestáticos possibilita um melhor manejo das drogas, ajuda a compreender certos insucessos para os quais nem sempre se encontrava uma explicação adequada, e serve para criar um clima favorável à aceitação de esquemas mais corretos de tratamento que venham a ser propostos, em futuro próximo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — CANTHORN T. and RANGER D.
— Toxic Effect of Streptomycin

upon Balance and Hearing — Brit. Med. J. n.º 5033: 1444-1447 — 1957.

- 2 — EPSTEIN I. G. NAIR K. G. S. and BOYD L. J. — Cycloserine combined with other antituberculous agents in the treatment of Pulmonary tuberculosis — *Am. Rev. Tuberc. and Pul. Dis.* 75:553-575 — 1957.
- 3 — BERNARD E. — *Phtisiologues et Phtisiologie* — Paris: Masson Ed. — 1951.
- 4 — MOESCHLIN S. JACCARD G. and BOSSHARD M. — Experimentelle Untersuchungen ueber die Therapie der Tuberculose durch Kombination von Streptomycin mit P.A.S. oder Sul'fon-N-azetat. — *Experientia* 4: 158 — 1948.
- 5 — MOESCHLIN S. und SCHREINER W. — Vergleich der Kombinations-therapie von Streptomycin mit Sul'fon oder P.A.S. bei der experimentellen Tuberculose — *Schweiz. Med. Wochr.* — 79:117 — 1949.
- 6 — BERNARD E., NOUVION, COLETSOS P. J. et KREIS B. — Abaissement du risque de streptomycino-résistance sous l'action d'un traitement conjugué streptomycine-sulfone. Étude sur 100 tuberculeux pulmonaires — *Bull. Ac. Nat. Méd.* 46:461 — 1950.
- 7 — TEMPEL C. W. — Chemotherapy of tuberculosis at Fitzsimons Army Hospital — *Trans. 11th. Conf. Chem. Tub.* 320-321 — 1952.
- 8 — STERN W. S. — A new non-toxic sulphone of therapeutic interest-Tubercle 35:252 — 1951.
- 9 — MOESCHLIN S. und DEMIRAL B. — Vergleich der Kombinationstherapie von Streptomycin mit Tbl. oder P.A.S., sorvie zwei neuen P.A.S. Derivaten bei der experimentellen Tuberculose — *Schweiz. Med. Wochr.* 80:373 — 1950.
- 10 — HURNI H. — Die tuberkulostatische Wirkung von Kombinationen einiger bekannten Chemotherapeutica — *Schweiz. Zeitschr. Path. u. Bakt.* — 12:596 — 1949.
- 11 — KARLSON A. G., GAINER J. H., FELDMAN W. H. — The therapeutic effect on experimental tuberculosis in guinea-pigs of 4-acetylamino-benzaldehyde thiosemi-carbazon (Tb. I) alone and in combination with streptomycin — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic* 25:160 — 1950.
- 11a — HIRSCH J. — Experimentelle Grundlagen ciner peroralen Kombinationstherapie der Tuberculose — *Wien. klin Wschr.* 66:463 — 1954.
- 11b — FELDMAN J. — Observações clínicas com a associação tiosemicarbazona heterociclica + INH (Fenatoba) na tuberculose pulmonar — *Rev. Serviço Nac. Tuberc.* 2:3-14 — 1959.
- 12 — BARRY V. C., CONALTY M. L., COUNIHAM H. E. and O'BRIEN B. — Hinconstarch in the treatment of pulmonary tuberculosos — *Report on Pilot Investigation* — *Am. Rev. Tuberc. and. Pulm. Dis.* 73: 219 — 1956.
- 13 — BARRY V. C., BROWNE N. C., CONALTY M. L., EDWARD D. W., O'BRIEN B. and WALSCH A. J. — Hinconstarch in the treatment of pulmonary tuberculosis — *Am. Rev. Tuberc. and. Pulm. Dis.* 77: 952 — 1958.
- 14 — MASI H., MOGGI P., PERUZZI P. — Ulteriori ricerche sull'associazione viomicina-streptomycina nella tuberculosi sperimentale della cavia — *Riv. Clin. Ped.* 50:617 — 1952.
- 15 — HORNING S., AMALOWICZ F., BRODA Z., SZCZERZINSKI Z. N., PARYSKI W., POLONCZYK M., RAFF T. — On action of 5 — Bromosalicylhydroxamic acid against drug resistance in tuberculosis — *Brit. J. Tub. and Dis. of the Chest* 52:19-25 — 1958.
- 16 — RIST N. et BROVET G. — Le thioamide de l'acide alfa — éthylisonicotinique (1314 Th) — *Symposium international tenu à Paris le 11 juillet 1958* — *Bull. Union Intern. centre la Tuberc.* 28: 220 — Oct. Dec. 1958.

- 17 — WILLIAMS J. H. — Treatment of pulmonary tuberculosis with three drugs (streptomycin, PAS, isoniazid) VS. Various combinations of two drugs: Present status of pilot study III-A, Fourteenth conference on Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, February 7-10 (pg. 91-93) — 1955.
- 18 — FRIMODT-MOLLER J. — The effect of streptomycin and isoniazid in pulmonary tuberculosis with and without para-amino-salicylic acido-indian — J. Tuberc. 2:47 — 1955.
- 19 — WIER J. A., STROREY P. B., TEMPEL C. W. and WEISER O. L. — Streptomycin, Isoniazid and Para-aminosalicylic acid in the treatment of pulmonary tuberculosis — Am. Rev. Tuberc. 73:117 — 1956.
- 20 — BIRKELO C. C. and BROSIUS W. L. — Roentgen visualization of pulmonary arterial circulation in autopsy material — Radiology 31:261 — 1938.
- 21 — CARVALHO L. de — Lições de Tisiologia — 2.a série — Lisboa: Livraria Luso-Espanhola — 1956.
- 22 — CANETTI G. — Le bacille de Koch dans la lesion tuberculeuse du poumon — Paris: Flammarion — 1946
- 23 — RUSSEL Jr. W. F., DRESSLER S. H., MIDDLEBROOK G. DENST J. — Implications of the phenomenon of open cavity healing for the chemotherapy of pulmonary tuberculosis — Am. Rev. Tuberc. and Pulm. Dis. 71:441 — 1955.
- 24 — STEENKEN W. Jr., D'ESOPPO N. D. and WOLINSKY E. — Excretion of streptomycin into tuberculous cavities, the pleural space and the trecheobronchial tree. — Am. Rev. Tuberc. 56:403 — 1947.
- 25 — PURRIEL P., CASMAYOU E., MURAS O., PIOVANO C. y RUGGIERO C. — Casectomia química obtenida con la hidracida del ácido isonicotínico (Rimifon), con aparición de defectos mecánicos (alteraciones neumáticas) — El Torax 2: 115 — 1953.
- 26 — TORNING K., JENSEN K. A. and KLAER I. — Clinical studies on Tebamin — Acta Tuberc. Scand. 35:87 — 1958.
- 27 — HAUDUROY P. et ROSSET W. — De la streptomycine-tolerance — Revue de la Tuberc. 14:805 — 1950.
- 28 — MIDDLEBROOK G. and DRESSLER H. — Clinical evaluation of isoniazid — Am. Rev. Tub. 70:1102 — 1954.
- 29 — CANETTI G. et GRUMBACH F. — Diffusion de la streptomycine dans les lésions caseeuses des tuberculeux pulmonaires — Ann. Inst. Pasteur 85:380 — 1953.
- 30 — SAENZ A. et CANETTI G. — La streptomycine-resistance du bacille de Koch en fonction de la dose de streptomycine administrée. Une étude de 150 cas de tuberculose pulmonaire — Revue de la Tuberc. 13:748 — 1949.
- 31 — CANETTI G. et SAENZ A. — La streptomycine-résistance de souches de bacilles de Koch provenant de lésions pulmonaires différentes d'un même malade — Ann. Inst. Pasteur 80:238 — 1951.
- 32 — ARMSTRONG A. R. and WALKER A. M. — Distribution of streptomycin-sensitive tuberculose bacilli in lungs of a "resistant" patient. — Canad. M.A.J. 60:383 — 1949.
- 33 — MEDLAR W. A., BERNSTEIN S. and REEVES F. C. — The demonstration of streptomycin-resistant tubercle bacilli in necropsy specimens — Amm. Rev. Tuberc. 63:440 — 1951.
- 34 — TURNBULL F. W. A. and STEWART S. M. — Studies on the distribution of drug-resistant tubercle bacilli within the lung — Am. Rev. Tuberc. 73:406 — 1956.
- 35 — WIPF R. et HUMPERT P. — Étude comparative de l'antibiogramme aux trois bacteriostiques majeurs des bacilles de Koch dans l'expectoration et dans les piézes après exérese pulmonaire — Revue de la Tuberc. 19: 384 — 1955.

- 36 — HOBBY G. L. and LENERT T. F. — The *in-vitro* action of antituberculous agents against multiplyng and non-multiplyng microbial celis — Am. Rev. Tuberc. and. Pulm. Dis. 75:1031-1048 — 1957.
- 37 — MIDDLEBROOK G. and YEGIAN D. — Certain effects of streptomycin on mycobacteria in vitro — Am. Rev. Tuberc. 54:553 — 1946.
- 38 — SCHAEFFER W. B. — The effect of isoniazid on growing and resting tubercle bacilli — Am. Rev. Tuberc. 69:125 — 1945.
- 39 — MITCHISON D. A. — Problems of drug resistance — Brit. M. Bull. 10:115 — 1954.
- 40 — BARSKI G. — Action de la streptomycine sur l'infection tuberculeuse en cultures de tissus — Ann. Inst. Pasteur 74:1 — 1948.
- 41 — MACKANESS G. B. and SMITH N. — The bactericidal action of isoniazid, streptomycin and terramycin on extracellular and intracellular tubercle bacilli. — Am. Rev. Tuberc. 67:322 — 1953.
- 42 — SUTER E. — Action of streptomycin and isonicotinic acid hydrazid on M. Tuberculosis within phagocytes — Am. Rev. Tuberc. 65:775 — 1952.
- 43 — LINZ R. — Sur le mécanisme de l'action de la streptomycine — Ann. Inst. Pasteur 85:295 — 1953.
- 44 — THOMAS O. F., BORTWICK W. M., HORNE N. W. and CROFTON J. W. — Infection with drug-resistant tubercle bacilli — Lancet 1: 1308 — 1954.
- 45 — CHAVES A. D., ROBINS A. B., ABELES H., PEIZER L. R., DANGLER G. and WINDELOCK D. — The prevalence of streptomycin and isoniozid-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis in patients with newly discovered and untheated active pulmonary tuberculosis — Am. Rev. Tuberc. 72:143 — 1955.
- 46 — TARNOWSKI C. E. — Chemoresistance and risk of infection — Acta Tuberc. Scand. 31:345 — 1955.
- 47 — KATZ S., STOREY P. B. and MC CORMICK F. — Tuberculous pneumonia due to organisms resistant to streptomycin and isoniazid — Am. Rev. Tuberc. — 70:881 — 1954.
- 48 — MEISSNER G. — Zur Frage der virulenz chemoresistenter Tuberkelbakterien — Beitr. Z. Klin. 115:303 — 1956.
- 49 — FREERKSEN E. und MEISSNER G. — Diagnostische und biologische Problem der INH-Resistenten Tuberkelbazillen — Buul. de l'Union Intern. contre la Tuberc. vol. 26: n.º 3-4 Julho-Out. 1956.
- 50 — MELNOTTE P., SENAULT R. and HUTTIN R. — Intéret de la détermination de la résistance aux antibiotiques du bacille de Koch ou cours des meningites tuberculeuses — Rev. de la Tuberc. 19:712-1955.
- 51 — SILVEIRA J. — Correlatório ao tema "Alterações bacteriológicas provocadas pela quimioterapia da tuberculose e suas repercussões clínicas" — IX Congresso Nacional de Tuberculose — Niterio — Brasil — 1956.
- 52 — CUMMINGS M. M. and LIVINGS D. G. — The prevalence of streptomycin-resistant tubercle bacilli among 5.526 patients admitted consecutively to hospitals — Am. Rev. Tuberc. 70:637 — 1954.
- 53 — CHAVES A. D., ROBONS A. B., ABELES H., PEIZER L. R. DANGLER G. and WIDELOCK D. — Further observations on the prevalence of streptomycin — and isoniazid — resistant strains of mycobacteriam tuberculosis in patients with newly discovered and untreated pulmonary tuberculosis — Am. Rev. Tuberc. 74:293 — 1956.
- 54 — ARANY L. S. and LEWIS W. G. — Tuberculous infection with streptomycin-resistant organisms — Am. Rev. Tuberc. 61:881 — 1950.

- 55 — MAGARÃO M. F. — Correlatório ao tema "Alterações bacteriológicas provocadas pela quimioterapia da tuberculose e suas repercussões clínicas — IX Congresso Nacional de Tuberculose — Niteroi — Brasil — 1951.
- 56 — RIST N. — Pathogenicity of isoniazid-resistant tubercle bacilli and prophylaxis of tuberculosis in children — Proceed. of Symposium on Tuberc. in infancy and childhood — Am. Rev. Tuberc. part 2 — pg. 75 — Augus 1956.
- 57 — COSTA N. e MAGARÃO M. F. — Comunicação pessoal — Dezembro 1956.
- 58 — RIST N. — General Discussion — página 326 — Experimental tuberculosis — A Ciba Foundation Symposium — London: J. A. Churchill — 1955.
- 59 — WOOD L. E., BUHLER V. B. and POLLAK A. — Human infection with the "yellow" acid-fast bacillus — Am. Rev. Tuberc. and. Pulm. Dis. 73:917-929 — 1956.
- 60 — ENGBAEK H. C. Friis Th and Ohlsen A. S. — A case of lung disease caused by an atypical acid-fast organism — Acta Tuberc. Scand. 34: 145 — 1957.
- 61 — POYLE M. M. — Relative numbers of resistant tubercle bacilli of patients before and during treatment with streptomycin — Proc. Mayo 22:465 — 1947.
- 62 — FELDMAN W. H., KARLSON A. G. and HINSHAW H. G. — Streptomycin-resistant tubercle bacilli — Am. Rev. Tuberc. 57:162 — 1948.
- 63 — JENNINGS M. A., FLOREY H. W. and HEATLEY N. G. — Acquired resistance of micro-organisms to streptomycin — in Antibiotics, by FLOREY, CHAIN, HEATLEY, JENNINGS, SANDERS, ABRAHAM — Oxford University Press — 1949.
- 64 — KAZLOWSKI J. P., BROSBE E., RALEICH J. W. and BERNSTEIN S. — Virulence for guinea-pigs of tubercle bacilli isolated from pulmonary lesions resected during chemotherapy — Am. Rev. Tuberc. 73: 266 — 1956.
- 65 — YOUMANS G. and WILLISTON E. H. — Effect of streptomycin on experimental infections produced in mice with streptomycin resistant strains of M. tuberculosis var. Hominis. — Proc. Soc. Exper. Biol. and. Med. 63:131 — 1946.
- 66 — FELDMAN W. H., KARLSON A. G. and HINSHAW H. C. — Streptomycin-resistant tubercle bacilli — Am. Rev. Tuberc. 57:162 — 1948.
- 67 — STEENKEN W. and WOLINSKY E. — Streptomycin in experimental tuberculosis. II Response of guinea-pigs infected with strains of varying degrees of streptomycin-resistance. — Am. Rev. Tuberc. 58:353 — 1948.
- 68 — NEVES J. S. e ESPINDOLA N. — Quimioprofilaxia da tuberculose — Rev. do Serviço Nac. de Tuberc. 1:15 — 1957.
- 69 — RICHES H. R. C. — Streptomycin Reactions — Lancet 1:540 — 1954
- 70 — ARMSTRONG F. L., BACK F., HORTON R., LINFILN N. S., MAHADY S. C. F. and ROPER W. H. — Streptomycin and para-aminosalicylic acid in pulmonary tuberculosis — Am. Rev. Tuberc. 72: 242 — 1955.
- 71 — Report to the Council on Pharmacy and Chemistry — The effect of streptomycin on tuberculosis in man — J.A.M.A. — 135-634 — 1947.
- 72 — TUCKER W. B. — Comparison of the effect of four variables in the antimicrobial therapy of pulmonary tuberculosis — Am. Rev. Tuber. 72: 718 — 1955.

- 73 — Various combinations of isoniazid with streptomycin or with PAS in the treatment of pulmonary tuberculosis: Seventh report of the Medical Research Council — Brit. M. J. N.º 4911: 435 (February 19) — 1955.
- 74 — CROFTON J. — Correspondence — Am. Rev. Tub. and. Pulm. Dis. 77:869 — 1958.
- 75 — SERI I., FEHERVARI E. und SZABÓ I — Intermittierend INH — Behandlung — Beitr. z. Klin. Tuberk. 113:234 — 1955.
- 76 — PAYNE H. M., QUARLES C., McKNIGHT H. V., ELLISON A., HARDEN K. A., SYPHAX G. B. and TURNER O. D. — The intermittent use of streptomycylidene isonicotinyl hydrazine sulfate in the therapy of pulmonary tuberculosis — Am. Rev. Tuberc. — 70701 — 1954.
- 77 — PAYNE H. M., HARDEN K. A., McKNIGHT H. V., SYPHAX G. B., TURNER O. D. and JASON R. S. — Further experiences with the clinical use of streptomycylidene isonicotinyl hydrazine sulfate in the therapy of pulmonary tuberculosis — Dis. Chest. 30:385 — 1956.
- 78 — American Trudeau Society — Report of panel discussion on survival and revival of tubercle bacilli in healed tuberculous lasions — Am. Rev. Tuberc. 68:477 — 1953.
- 79 — AMORUSO F. — Clinical and Bacteriological study of resected tuberculous lesions — Canad. M.A.J. 73: 435 — 1955.
- 80 — RIST E. et VEBER T. — Les pleurísies tuberculeuses du pneumotorax artificiel — Ann. de Méd. — 24: 153-177 — 1928.
- 81 — RIST E. et JONESCO V. — Nouvelles recherches expérimentales sur les propriétés inhibitrices de certaines pleurísies tuberculeuses au cours du pneumotorax artificiel — Ann. de Méd. 26:301-338 — 1929.
- 82 — D'ESOP N. — Chemotherapy of tuberculosis in man — Report to the council on Pharmacy and Chemistry — J.A.M.A. 154:52 — 1953.
- 83 — WINBLAD S. — Development of resistance by tubercle bacteria to various chemotherapeutics in combination — Acta. Tuberc. Scand. 32: 118-131 — 1956.
- 84 — CANETTI G. — Les modifications anatomiques et bactériologiques au niveau des lésions tuberculeuses traitées par les antibiotiques et les agents chimiques — Rapport ou XIII. e Congrès de l'Union Internationale contra la Tuberculose — Madrid — 1954.
- 85 — RIST N. — Notions nouvelles sur la résistance aux médicatíons antituberculeuses — Revue du Praticien — 21 janeiro — 1957.
- 86 — HARRIS H. W., KNIGHT R. A. and SELIN M. J. — Comparison of isoniazid concentrations in the blood of people of japonese and european descent — Am. Rev. Tuberc. and Pulm. Dis 75: 944 — 1958.
- 87 — CURCI G. — Arch. Pisiol. 8:206 — 1953.
- 88 — ZORINI A. O., SPINA G. and SIMONI G. E. — Clinical and Biological Investigations on the New Antituberculosis Drugs (Pyrazinamide and Cycloserine) — Dis. Chest 36: 27 — 1958.
- 89 — MIDDLEBROOK G. — Problèmes diagnostiques et biologiques concernant les bacilles de Koch isoniazide-résistants — Bull. de l'Union Intern. contre la Tuberc. 26:115 — Juillet/Oct. — 1956.
- 90 — FIGUEIREDO F. P. — Problemas médicos, cirúrgicos e sociais dos processos residuais de tuberculose pulmonar resultantes do tratamento — Rev. Paulista de Tuberc. 9:179 — 1958.
- 91 — CARNEIRO J. F. — Aula inaugural do Curso de Tisiologia de 1954 — Anais Fac. Med. Pôrto Alegre — Pôrto Alegre: Imprensa Universitária — 1955.

- 92 — CARNEIRO J. F. — A estreptomicina na tuberculose pulmonar — Rev. Bras. Tuberc. 25:1363 — 1956.
- 93 — CARNEIRO J. F. — O ensino da fisiologia — Rev. Bras. Tuberc. 25: 1089 — 1957.
- 94 — BERNARD E., KREIS B. et RIST N. — Étude expérimentale de l'action sur le bacille de Koch des médicaments antibacillaires associées — Onzième Congrès National de la Tuberculose Toulouse — 1953 — Paris: — Masson — 1953.
- 95 — FARACO E. Z. — Comunicação ao XIV Congresso Brasileiro de Cardiologia — Rio de Janeiro — 1957.