

O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE: PASSADO, PRESENTE E NOVAS PERSPECTIVAS

José Andraos Chaieb *

SINOPSE: Com o advento de novos tuberculostáticos, torna-se útil uma revisão cronológica dos métodos utilizados desde a antiguidade. A importância da revisão dos ensaios controlados e a sua comparação com os ensaios efetuados com as drogas mais modernas, poderão resultar em modificações vantajosas dos esquemas clássicos justificando, portanto, tal esforço.

I — A TERAPÊUTICA EMPÍRICA

Os primeiros registros de que dispomos sobre atitudes terapêuticas aplicáveis à tuberculose, datam da mais remota antiguidade. Tanto os gregos, com a escola Hipocrática, como os romanos, com Galeno, não só distinguiram a tuberculose da pneumonia, como recomendavam os tratamentos pelo repouso e climas especiais. Os hipocráticos acreditavam nos climas marítimos e os galênicos nos altos e secos (17). Durante pelo menos 23 séculos não houve nenhuma contribuição significativa aos postulados dos antigos. Durante esse longo período as opções oscilaram entre: repouso ou exercício, clima alto e seco ou baixo e úmido; alimentação abundante ou

privação alimentar. O máximo que se conseguiu no percurso de quase 2.300 anos foi revestir com palavreado elegante e estatísticas favoráveis, uma ou outra posição. Entre 1920 e 1930 vários e sérios depoimentos foram feitos mostrando a total ineficácia do clima no tratamento da tuberculose. É José Fernando Carneiro que nos traz à baila essas informações, citando Miller, Burnand e Cavey. Ele mesmo, possuidor de notável espírito crítico, não se convencia inteiramente e declarava sobre as advertências que eram feitas por estes autores: «Parece-nos cedo para concluir. Não há como negar a experiência de Miller. É certo o que afirmou Burnand. Cavey tem razão. Os fatos de todo o dia, que tantas vezes observamos e ora citamos, não devem ser contestados. E, contudo, há uma economia de relações entre tuberculose e clima que não pode ser negada, que não desmente as afirmações anteriores, antes as completa, e de cujo estudo poderemos um dia, com rigor científico, colher conclusões de valor terapêutico». Mais adiante, continua Carneiro: «Os fatores determinantes do clima exercem ações várias

* Professor Assistente da Faculdade Católica de Medicina de Porto Alegre; Chefe de Clínica do Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Porto Alegre.

sobre o organismo do tuberculoso. Por que negá-lo? Por que achar desinteressante estudo dos ventos, por exemplo, e sua utilidade ou nocividade sobre o organismo dos tuberculosos? (8). Assim se expressava Carneiro em 1942. Naquele período, procurava analisar cada componente do clima — a altitude, a latitude, a pressão barométrica, a temperatura, os ventos, etc — e havia depoimentos a favor e contra cada um deles. Os mesmos depoimentos contraditórios eram confrontados entre o repouso e o exercício e entre a superalimentação e a restrição alimentar.

Procederam bem os que utilizaram a medicina empírica e não deslizaram para os excessos de alguns; outros se aventuraram em práticas de efeitos duvidosos, quando não francamente nocivas, como por exemplo, com a terapêutica medicamentosa que se seguiu à descoberta do Bacilo de Koch. Foi o próprio Koch o primeiro a se lançar na busca de um produto capaz de inibir o crescimento bacilar. Seria ilustrativo registrarmos suas próprias palavras pronunciadas na primeira sessão ordinária do Décimo Congresso Internacional de Medicina realizado em Berlim em 4 de agosto de 1890: «Como sustancias inibidoras del crecimiento, en muy pequeñas dosis, se han revelado, para no mencionar más que las principales, una cantidad de aceites etéreos; entre las estructuras aromáticas: la B-naftilamina, la paratoluidina, la xildina, algunos de los colorantes de anilina, como la fucsina, la violeta de genciana, el azul de metileno, el a-

marillo de quinolina, el amarillo de anilina la auramina; entre los metales, el mercurio, en su forma de vapores, combinaciones de la plata y del oro; resultaron muy especiales las combinaciones aurociánicas por sus acciones muy superiores a todas las otras sustancias; ya a la dilución de uno o dos millonésimos inhibían el crecimiento de los bacilos tuberculosos.

Pero todas estas sustancias eran absolutamente ineficaces cuando se las ensayaba en animales tuberculosos.

No obstante estes fracassos, não me desalenté em la búsqueda de remedios inhibidores del desarrollo, habiendo encontrado, por fin, sustancias que fueron capaces de detener el crecimiento de los bacilos tuberculosos no solo en el tubo de ensayo, sino también en el cuerpo del animal» (36).

Três meses após, Koch anunciava que havia preparado um remédio contra a tuberculose, numa edição extraordinária do *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, p. 1029-32 de 13 de novembro de 1890. Tratava-se da descoberta da tuberculina, que cedo demonstrou ser totalmente ineficaz no tratamento. Koch confundiu certas manifestações de hipersensibilidade com a própria doença — daí o seu erro.

O desliz de Koch ocorreu num período em que se iniciava a quimioterapia exitosa de várias doenças como, por exemplo, a da sífilis pelos

compostos arsenciais de Ehrlich (salvarsan), a síntese da aspirina, com tão amplo emprego terapêutico. Uma outra porta foi aberta por Behring com a soroterapia, ao anunciar, logo após a descoberta da tuberculina, o soro antitetânico e o antidiftérico. Ao lado de tão notáveis conquistas surge, nos albores do século XX, a produção e o emprego abusivo de produtos químicos com tão desfavorável repercussão médica. Os tuberculosos foram, por muitos anos, as principais vítimas de tais engodos. Assim se refere Carneiro a respeito desse período: «Nem sempre os fisiologistas souberam se defender de ilusões. Seria enorme a lista das drogas, das vacinas, das dietas, dos sistemas de tratamento propostos por pessoas mais ou menos estimáveis. Desde aplicações de ar comprimido contendo fumigações de creosoto misturado ao eucalipto, até injeções de sangue de cabra, tudo foi tentado. Os mais diversos sais (de manganês, de prata, de ouro, de mercúrio, de bismuto, de cálcio, etc) foram experimentados. Houve o que Marcel Labbé chamou o «romance com o cálcio», e depois aquilo que com maior razão poderíamos chamar de «romance do ouro». Como a autoterapia prejudicou os tuberculosos! E era feita e defendida por muita gente!» (10).

Durante os 62 anos que se seguiram à descoberta do bacilo tuberculoso, nenhuma contribuição ocorreu na terapêutica medicamentosa da tuberculose.

Não fora o socorro da cirurgia, a primeira metade do século XX, teria sido um total fracasso!

II — A COLAPSOTERAPIA

Não obstante admitir-se que a abertura da cavidade torácica, com fins terapêuticos, tenha sido proposta por Hipócrates, as bases da colapsoterapia foram estabelecidas por Carson, na Escócia, que vislumbrou a possibilidade de aplicar e manter um pneumotórax artificial com fins terapêuticos. De modo extraordinariamente claro, expõe, em 1821, suas conclusões advindas da experimentação em animais, demonstrando que a entrada de ar na cavidade pleural, pelo repouso do órgão, suprimia a elasticidade do pulmão e facilitava a sua cicatrização (1). Inúmeras tentativas, de proceder-se ao colapso do pulmão, foram praticadas a partir das demonstrações de Carson. Face aos vários fracassos ocorridos, muitas e respeitáveis autoridades médicas manifestaram-se contrárias ao pneumotórax. Mas, as observações registradas em todo o mundo, da cura de processos tuberculosos em consequência de derrames pleurais ou pneumotórax espontâneo, não permitem que as idéias defendidas por Carson caiam no ostracismo.

Aproveitando a idéia lançada por Potain em 1880, Forlanini, ordena os conhecimentos anteriores e estabelece as bases do pneumotórax terapêutico. Introduce a punção pleural com agulha esterilizada (2). Independentemente, Murphy e seus colaboradores, nos Estados Unidos, utilizam o pneumotórax aberto, com sucesso, em grande número de casos. Em 1912, no Congresso Interna-

cional de Roma, o método é definitivamente consagrado e Forlanini é considerado seu criador.

Com os progressos da anatomia patológica e, sobretudo, da radiologia, avança-se muito no entendimento da patogenia de tuberculose o que, aliado à experiência acumulada nos últimos anos com a prática do pneumotórax, torna o rendimento do mé-

todo maior e as indicações mais apuradas.

Rendimento do Pneumotórax: Segundo o levantamento estatístico compilado por Roloff (31), apurou-se o seguinte rendimento médio do pneumotórax em cerca de 10.000 casos registrados nas principais clínicas e serviços oficiais dos países europeus:

Tratamento em	Abacilíferos	Clinicamente curados
Sanatórios particulares	36 a 38%	17 a 96%
Sanatórios públicos, hospitais, clínicas e ambulatorios	21 a 37%	7 a 48%

Em que pese a diversidade das técnicas utilizadas e dos critérios de indicação do pneumotórax, os índices de cura atingiam a 35% ou seja a 1/3 de todos os pacientes que a ele se submetiam. Assim, numa época em que a cura da tuberculose baseava-se exclusivamente nos recursos orgânicos dos indivíduos afetados, o pneumotórax constituiu-se num valioso método terapêutico e na única perspectiva de sobrevivência para milhares de enfermos.

Um outro caminho vinha sendo trilhado pelos cirurgiões que buscavam atingir diretamente os focos tuberculosos, pela sua drenagem ou ressecção. Todas as tentativas eram

frustradas pela morte do paciente. Concomitantemente, as tentativas de tratamento dos empiemas conduzem à remoção de costelas. Em 1869, Simon Heidelberg faz esta comprovação e, em 1879, Estlander publica uma memória sobre a ressecção de costelas no tratamento dos empiemas crônicos, ficando consagrado o procedimento nos processos pleurais. Da pleura para o pulmão foi um passo curto e, em 1885, De Cérenville inicia as ressecções de costelas para o tratamento da tuberculose e, logo após, Quincke e Spengler estabelecem com grande clareza as indicações da toracoplastia. Foi, no entanto, Brauer que, em 1907, estabelece de maneira lógica o princípio do tra-

tamento pelo pneumotórax e, baseado nele, assenta os fundamentos da toracoplastia extrapleural, sob o princípio do colapso pulmonar.

A toracoplastia se firma graças às contra-indicações do pneumotórax, sobretudo na presença de cavidades de paredes espessas e quando a sínfise das pleuras ocorria. A toracoplastia era método complementar de tratamento uma vez que a mortalidade era elevadíssima, haja visto que os índices obtidos até 1929 ultrapassavam a cifra dos 40%. Com os progressos de técnica introduzidos por Schede, Brauer, Frederich, Sauerbruch, Wilms, Graf, Semb, Monaldi e tantos outros eminentes cirurgiões, progride-se nas indicações e no rendimento terapêutico com apreciável queda da mortalidade operatória. Assim na revisão estatística das publicações mundiais de 1920 a 1936, feitas por Dahm, obtém-se um rendimento médio de cerca de 50% de negatificação do escarro, com uma mortalidade operatória que oscilou de 3 a 8%. Em algumas séries obtêm-se cifras de baciloscopia negativas que ultrapassam a 80% (32).

Entre as dificuldades do pneumotórax e da toracoplastia, outros procedimentos colapsoterápicos foram utilizados, sobretudo associados à toracoplastia ou como método preparatório consecutivo a uma toracoplastia ineficaz. Surgiu em 1911 a Frenicectomia, através da qual se obtinha o colapso da base do pulmão. Podemos citar a pneumólise extrapleural seguida do pneumotórax ou oleotórax. A seguir surge a plumbagem com gordura de Tuffier

e a de parafina de Baer. Várias substâncias são utilizadas para plumbagem, inclusive as bolinhas de ping-pong. Tais métodos resultavam, com o correr do tempo, em fistulas extrapleurobrônquicas que obrigavam à extração do material utilizado, com toracoplastia ou ressecção complementar. Até, portanto, 1944 a terapêutica da tuberculose baseava-se exclusivamente nos procedimentos cirúrgicos que revisamos sucintamente.

III — A QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia nasceu no início deste século, quando Ehrlich descobriu a fórmula do Atoxil, em 1905. O Atoxil mostrou-se capaz de curar a doença do sono, produzida por um tripanosoma. Partindo desta fórmula, Ehrlich sintetizou quase mil substâncias, tendo a de nº 606 demonstrado ser não só muito eficaz no tratamento da tripanosomíase do rato como no da sífilis. O quimioterápico de nº 606 recebeu o nome de Salvarsan em 1910.

De 1910 a 1930 nenhum progresso adicional fora feito e o pensamento geral era o de que a cura dos processos infecciosos bacterianos não seria obtida pela quimioterapia. Somente em 1935 conseguiu Domagh encontrar um corante, o Prontosil, que pôde ser utilizado com sucesso contra a infecção estreptocócica do rato e do homem. Chegou-se às sulfonamidas por sucessivas modificações da molécula do Prontosil e, com as sulfas, obteve-se a cura de inúmeras infecções bacterianas causa-

das por estreptococos, meningococos, pneumococos e da disenteria bacilar.

A outra grande conquista ocorreu com a descoberta acidental de Fleming em 1929, que só foi convenientemente valorizada por Florey e colaboradores em 1938, quando usaram pela primeira vez a Penicilina em um paciente, com notável resultado (29).

Os caminhos que levaram à descoberta da sulfa e da penicilina foram totalmente diversos. O primeiro foi fruto de desenvolvimento da indústria têxtil que, no momento, sofria enorme impulso. O segundo, foi fruto de observações biológicas já antigas, relacionadas com a inibição do crescimento de certas espécies bacterianas, quando na presença de outras — antibiose. A senda aberta pela descoberta da penicilina foi muito mais ampla e deu-nos inúmeros antibióticos. Hoje, com o extraordinário progresso da química e da indústria farmacêutica, tem-se obtido por síntese química os mesmos antibióticos e muitos outros, que antes eram obtidos por método biológico de cultivar os bolores para a produção dos antibióticos, limitava e dificultava sua obtenção. Assim, hoje, com a síntese química dos antibióticos, podemos chamar a todos de quimioterápicos.

A. A estreptomycin

Em 1944, Bugie e Waksman descobrem a estreptomycin. Sua utilização terapêutica foi acompanhada de publicações isoladas e de resulta-

dos inconclusivos. A natureza imprevisível da doença e os erros cometidos no passado, sobretudo a utilização do ouro na terapêutica, fizeram com que o Conselho de Farmácia e Química dos Estados Unidos (13) e Conselho Britânico de Pesquisa (43) programassem ensaios clínicos controlados, para a adequada valorização da nova droga.

Resumimos a seguir o ensaio do Conselho Britânico.

Os pré-requisitos exigidos para a seleção dos pacientes foram:

1) tipo semelhante de doença; 2) tipo de doença que, por suas características, não tivesse outra indicação terapêutica que não a do repouso no leito; 3) pequena chance de regressão espontânea; 4) tipo de lesão capaz de sofrer a ação de um medicamento eficaz — foram excluídos os processos antigos e estabilizados, bem como aqueles com cavernas de paredes espessas.

Os casos admitidos no ensaio eram definidos pelas seguintes características: «Tuberculose bilateral pulmonar, progressiva, aguda, de origem presumivelmente recente, provada bacteriologicamente, não elegível para a colapsoterapia e no grupo etário dos 15 aos 25 anos (depois 30)».

Os pacientes eram admitidos no grupo C (controle, repouso no leito) ou no grupo S (SM 2g I. M. ao dia), através do sorteio de uma amostra casual de números de uma série estatística.

O grupo S (55 pacientes) e o grupo C (52 pacientes) foram tratados e acompanhados por seis meses com os resultados que resumimos assim:

RESULTADOS OBTIDOS AO FIM DO 6º MÊS DE TRATAMENTO

		Grupo S	Grupo C
Avaliação radiológica	de considerável a moderada	69%	33%
Avaliação bacteriológica	exame de escarro direto e cultural, negativos	14,8%	4%
Mortalidade		7%	27%

Conforme se pode apreciar, o ensaio demonstrou a indiscutível eficácia da estreptomicina. Comprovou-se o surgimento do fenômeno da resistência bacteriana (10 vezes superior àquela apresentada pela estirpe virgem H37), na média dos vários casos estudados, surgiu no 45º dia e variou desde os primeiros dias até, num caso, a 5 meses e meio. Aliás, Youmans e colaboradores (65), já haviam demonstrado que, de 8 pacientes tratados com SM, 7 apresentavam, depois do tratamento, uma resistência aumentada de 500 a 1.000 vezes.

Nas conclusões do relatório do Conselho de Farmácia e Química, levantou-se inúmeras hipóteses sobre o fenômeno, inclusive a possibilidade de tratar-se de mutantes e, nes-

se caso, pensava-se na necessidade do uso de outra droga sem, no entanto, mencionar que o uso devesse ser associado.

B. O PAS

Logo após, o sueco Lehmann sintetiza o ácido Para-Amíno-Salicílico (PAS), a partir da pista fornecida em 1940 por Bernheim. Bernheim havia demonstrado que os ácidos salicílico e benzóico aumentavam o consumo de oxigênio e a produção gás do bacilo tuberculoso, enquanto seus homólogos, os ácidos hidroxibenzoico 3 e 4, eram inativos. Assim, com base nestas experiências, Lehmann sintetizou 50 derivados do ácido benzóico com o propósito de encontrar uma substância que apresentasse atividade bacteriostática

contra o bacilo tuberculoso. Conseguiu, de fato, encontrar o ácido 4-aminosalicílico (PAS) que, na série, possuía a melhor atividade (7).

Demonstrou-se inicialmente que o PAS era eficaz na tuberculose do cobaio (4), pelo exame macroscópico e microscópico de uma população de cobaios inoculados com a mesma quantidade de bacilos, e divididos em 4 lotes: o lote A, tratado com SM (8 mg); o lote B, tratado com PAS (250 mg); o lote C, tratado com SM + PAS e o lote D, controle. Os cobaios foram tratados durante 24 dias e então sacrificados. Contou-se a população bacteriana encontrada nos pulmões, baço e fígado e atribuiu-se um índice de 1 a 4 segundo a riqueza bacilar existente. Os escores obtidos foram os seguintes: controle (7,5); SM (4,3); PAS (2,6); SM + PAS (1,2). O escore tão baixo obtido no lote submetido ao PAS se deveu à elevada dose utilizada, que foi 30 vezes superior à da SM.

Em 1948 o Conselho Britânico de Pesquisa Médica e a Associação Britânica de Tuberculose programaram, e, em 1950, publicaram a investigação clínica sobre o PAS, a exemplo do que havia sido feito 2 anos antes com a SM (42).

Obedecendo os mesmos pré-requisitos estabelecidos no ensaio anterior,

selecionaram pelos mesmos métodos, 166 pacientes, que integraram os 3 seguintes grupos, estatisticamente semelhantes:

Grupo P (59 pacientes) que usou PAS (20 g ao dia);

Grupo S (54 pacientes) que usou SM (1 g ao dia) e Grupo SP (53 pacientes) que usou SM + PAS (1g + 20g).

Vejamos, resumidamente, os principais tópicos do ensaio britânico:

Eticamente, já não era possível contar-se com um grupo testemunha, pois dispunha-se de uma droga sabidamente eficaz, a SM. As principais conclusões e resultados, foram:

Toxicidade: SM — 12% apresentaram vertigem, 1 caso de «rash».

PAS — 3 casos de «rash» (um caso grave)

Sintomas gastrointestinais

58% no grupo P	{ náuseas	38%
	{ diarreia	33%
	{ vômitos	24%

Não houve necessidade da interrupção do tratamento em nenhum dos casos em que surgiram sintomas gastrointestinais.

Vejamos os resultados terapêuticos:

RESULTADOS OBTIDOS AO FIM DO 6º MÊS

		Grupo P	Grupo S	Grupo SP
Avaliação radiológica	melhora de considerável a moderada	56%	74%	87%
Avaliação Bacteriológica	direto e cultural negativos	13%	24%	39%
Mortalidade		3%	9%	2%

Outro aspecto considerado no presente ensaio foi o do surgimento da resistência bacteriana. As colônias isoladas antes do início do tratamento, tinham sensibilidade semelhante àquela da estirpe standard ou normal, H 37 Rv. Sua avaliação era feita através da comparação entre a mínima concentração de SM a que os bacilos do paciente eram sensíveis e a mínima concentração de SM a que os bacilos da estirpe H 37 Rv eram sensíveis. Consideram-se sensíveis as estirpes com $RR < 8$ (Relação de resistência).

Resultados:

Relação de Resistência > 8

Grupo P	Grupo S	Grupo SP
baixa	67%	10%

As principais conclusões do ensaio foram:

1º) confirmou o efeito quimioterápico favorável do PAS, embora inferior ao da SM, conforme já havia sido demonstrado pelos autores suecos;

2º) demonstrou a superioridade da associação SM + PAS, quando comparada com o PAS ou a SM isolados;

3º) A demonstração de que a maior vantagem da associação SM + PAS, decorria do retardamento da ocorrência da SM resistência.

As conclusões eram, portanto, bastante modestas e, nas ponderações finais, foi feita a seguinte recomendação: «Do modo que se usa atualmente, o principal objetivo da quimioterapia na tuberculose pulmonar é o de preparar casos selecionados para a colapsoterapia ou cirurgia torácica».

A quimioterapia era, então, subsidiária da cirurgia e da colapsoterapia.

Em 1952, o B. M. R. C. iniciou outro ensaio terapêutico (42) visando estudar o papel do PAS, em doses de 5 a 10 g na gênese da SM resistência.

As conclusões deste ensaio mostraram que não ocorreu diferença significativa nas associações com 5, 10 e 20 g de PAS, com relação aos aspectos radiológicos e bacteriológicos. Os esquemas com 5 e 10 g de PAS mostravam apreciável queda dos sintomas gastrointestinais. As doses mais baixas de PAS acarretavam, por outro lado, um notável incremento da resistência bacteriana, da seguinte ordem: Esquema SM + PAS (20g) — 7%; Esquema SM + PAS (10g) — 30%; Esquema SM + PAS (5g) — 36% de resistência à SM.

Após o surgimento das duas primeiras drogas, era de se esperar que outras conquistas semelhantes fossem adicionadas.

C. A Hidrazida

A descoberta da hidrazida ocorreu ao acaso, e em início de 1952 surgem as primeiras publicações nos Estados Unidos sobre o emprego clínico e experimental demonstrativos de sua eficácia.

O Conselho Britânico de Pesquisas, rapidamente designou um Comitê para a Investigação da Quimio-

terapia da Tuberculose que, baseado nos ensaios anteriores, programou três grupos de pacientes submetidos aos seguintes esquemas terapêuticos:

- a) Hidrazida — 200 mg ao dia
- b) SM 1g ao dia + PAS 20 g ao dia.

Avaliou-se o resultado destes esquemas nos três grupos de pacientes: O grupo I era constituído por pacientes com enfermidade aguda e rapidamente progressiva, no grupo II, colocaram-se outras formas de tuberculose pulmonar, suscetíveis à quimioterapia e no grupo III, formas crônicas de tuberculose pulmonar em que não se esperava resposta à quimioterapia.

A avaliação dos resultados deste ensaio, demonstrou uma grande semelhança entre os esquemas SM + PAS e INH, no que diz respeito ao comportamento radiológico e bacteriológico ao fim do 2º mês de tratamento. O aspecto que mais impressionou os pesquisadores foi o rápido surgimento da resistência bacteriana a INH. Por exemplo, ao fim do 1º mês, 10%, ao fim do 2º 50%, e ao fim do 3º mês 70% da população estudada mostrava-se resistente à INH (40).

A partir da descoberta da hidrazida, foram programados vários ensaios visando estabelecer-se o papel terapêutico das diversas drogas usadas em associação. Buscava-se o esquema mais eficaz, menos tóxico e o

que determinasse o menor índice de resistência bacteriana. Inicialmente supôs-se ser a SM a melhor droga (16) e, por certo tempo, o grande objetivo da terapêutica foi o de evitar a SM resistência (62). Tal era o temor da SM resistência que chegou-se a pensar em proscrevê-la nas tuberculoses mínimas, em que se poderia esperar a cura por outras formas de tratamento (60).

Assim, o Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos, a Adminis-

tração dos Veteranos do Exército e da Marinha dos Estados Unidos e o Conselho Britânico de Pesquisas, promoveram vários ensaios terapêuticos. Os mais importantes, analisaremos a seguir.

1. O Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos acompanhou por 32 semanas 768 pacientes, submetidos a vários esquemas com as combinações de INH, SM e PAS (45), e obtiveram os resultados que assim resumimos:

D R O G A S		Nº de casos	Toxicidade	Melhora no RX	Escarro dir. neg.	Escarro cult. neg.
INH (3mg/k + SM (2XS)		252	4,4%	76,0%	86,5%	85,6%
INH (3mg/k) + PAS (10-12g)		252	11,5%	78,9%	91,7%	92,7%
INH (10mg/k) + SM (2XS)		262	14,5%	79,6%	89,7%	89,4%
INH (10mg/k) + PAS (10-12g)		261	23,4%	81,5%	92,2%	93,7%
INH (10mg/k) + SM (2XS) + PAS(10-12g)		257	22,2%	82,6%	94,4%	96,5%

Como conclusão, o V Relatório não aponta nenhum esquema como o melhor, mas acha recomendável usar-se a associação INH + PAS e reservar-se a SM para aplicação posterior.

2. A Administração dos Veteranos do Exército e da Marinha dos Estados Unidos (61), ensaiou a associação de duas drogas em três esquemas que, de 1952 a 1954, foram administrados a 798 pacientes, com os seguintes resultados:

D R O G A S	Nº de casos	Toxicidade	Melhora no RX	Escarro dir. neg.	Escarro cult. neg.	Resistência SM/INH
SM (1g/2XS) + PAS (12g)	278	3%	64%	98%	94%	10/—
INH (300mg/d) + SM (1g/2XS)	281	3%	68%	96%	96%	12/ 7
INH (300mg/d) + PAS (12g)	239	3%	70%	97%	96%	—/ 2

A terapêutica foi administrada durante 12 meses.

3. O Conselho Britânico de Pes.

quisas ensaiou em 588 enfermos, algumas combinações entre a INH, SM e PAS em 4 esquemas durante 3 meses, cujos resultados foram:

D R O G A S.	Nº de casos	Melhora no RX	Escarro dir. neg.	Escarro cul. neg.	Resistência SM/INH
SM (1g/d) + INH (200mg)	182	84%	89%	75%	0/2
SM (1g/2XS) + INH (200mg)	142	76%	86%	74%	2/9
PAS (20g) + INH (200mg)	159	78%	87%	73%	—/0
PAS (10g) + INH (200mg)	105	76%	92%	75%	—/2

Considerando-se que as formas mais graves e agudas de tuberculose foram intencionalmente distribuídas apenas entre os grupos do esquema SM + INH e PAS (20g) + INH, o Conselho Britânico de Pesquisas concluiu pela superioridade do esquema INH + SM, não só por ser estatisticamente mais eficaz, como por evitar em maior nível a INH resistência (41). O uso da SM (1g/2XS) não foi recomendado por determinar alta cifra de hidrazida resistência.

Os ensaios ingleses e americanos se completam. Os ingleses, indicando a melhor associação de drogas e os americanos mostrando que a associação deve continuar por prazo superior a um ano para se obter um rendimento de 90% ou mais.

Não obstante tão fantástico progresso, era grande a confusão terapêutica por toda a parte. Como não poderia deixar de ser, cada médico fazia seu próprio esquema. Até conceituadas revistas como o British Medical Journal se confundem. No mesmo número em que é publicado o Seventh Report, a revista declara que a associação das três drogas traria a desvantagem da indução à resistência a todas elas (12).

Enfim, durante muito tempo ainda, por indisciplina, irreverência e ignorância, a classe médica propiciou o surgimento, em níveis assustadores da resistência bacteriana. A verdade é que depois desses ensaios já se podia afirmar em 1955 que:

1) Com bacilos sensíveis às 3 drogas, a tuberculose era curável.

2) As combinações consagradas eram: INH+SM+PAS, INH+PAS e INH+SM.

3) A resistência bacteriana poderia ser evitada pela correta associação das drogas.

Mesmo assim, na mente de muitos a quimioterapia era muitas vezes ineficaz. O desconhecimento dos fenômenos básicos responsáveis pela resistência bacteriana e a ignorância dos mecanismos ligados ao seu desencadeamento eram o substrato sobre o qual se assentavam os fracassos terapêuticos.

Os erros se acumulavam e, em determinado momento, nos países europeus, 50% dos doentes já adoeciam com bacilos resistentes à INH ou à SM. Havia a ansiosa espera de novas drogas com as quais se pudesse superar os defeitos gerados pelo inadequado uso das então existentes.

AS DROGAS DE RESERVA

As drogas que foram descobertas depois da Isoniazida, sobretudo a Pirazinamida em 1952, a Cicloserina em 1955, a Etionamida em 1956 e a Kanamicina em 1957, constituíram o que se convencionou chamar de drogas de reserva. Todas elas, isoladamente, são menos ativas que a INH ou SM e se equivalem ao PAS.

Analisaremos estas drogas, pela ordem em que foram descobertas.

PIRAZINAMIDA — Foi sintetizada por Kushner e colaboradores em 1952 e no mesmo ano, Yeager e colaboradores (64) publicaram, pela primeira vez, os resultados do seu uso em 43 pacientes. Demonstraram que a droga era útil e que seu uso isolado determinava resistência, rapidamente. McDermott e colaboradores (39) publicaram os resultados obtidos com a associação da Isoniazida e da Pirazinamida, que foi mantida no esquema por 3 meses, na maioria dos enfermos ou por 6 meses num pequeno grupo. Chamam a atenção para a elevada toxicidade apresentada pela Pirazinamida na dose em que foi utilizada. Houve comprometimento hepático em 6 pacientes, 3 apresentaram lesões consideradas graves e, dentre esses, houve um óbito. A necrópsia desse caso revelou hepatite química severa. A avaliação dos resultados obtidos em 6 meses, foi:

D R O G A S					
INH (5mg/k) + PZA (50mg/k)	Nº de casos	Toxicidade hepática	Melhora no RX	Escarro cult. neg.	Mortalidade
	55	10%	75%	92,5%	3,7%

resistência bacteriana foi calculada sobre o número dos indivíduos que no 8º mês ainda eliminavam bacilos e não sobre o número total de pacientes. Se considerarmos o número total de doentes, a correlação da isoniazida-resistência com cada um dos esquemas, então os índices foram: para o esquema INH+PAS, 14% e INH+CS, 21%. Os níveis iniciais de resistência à CS foram de 21%, o que nos mostra que em associação com a INH a gênese de resistência à CS é lenta.

A ETIONAMIDA — A Etionamida ou o Alfa-etil-tioisonicotinamida, mais conhecidos com o nome de Treacator (1313th — número do protocolo da síntese da substância), foi obtida por Rist, Grumbach e Libermann em 1956. Como a Isoniazida, é derivada do ácido isonicotínico.

Os primeiros estudos «in vitro» e «in vivo», demonstraram ser a droga 10 vezes menos eficaz que a INH (54) sendo, portanto, superior ao PAS e comparável à SM. Outra importante característica observada, foi a de que a droga era eficaz contra os bacilos isoniazida-resistentes. A seguir Brouet utiliza o produto na tuberculose humana, obtendo resultados encorajadores (7), sobretudo devido à grande massa de pacientes portadores de formas de tuberculose resistentes à INH e SM. Estuda durante 3 meses 162 pacientes submetidos a várias combinações e esquemas contendo a ETH. Mostraremos os resultados obtidos nos grupos submetidos à monoterapia e à associação com a INH.

D R O G A S	Nº de casos	Intolerância	Melhora no RX	Escuro cult. neg.	Resistência
ETH (750mg-1g/d)	23	40%	70%	62%	13%
ETH (750mg-1g/d) + INH (8mg/k/d)	20	40%	85%	90%	0%

O estudo mostrou que a ETH era excelente droga, mas em 40% dos casos determinava séria intolerância digestiva; em 12% dos casos teve que ser suspensa.

KANAMICINA — É um antibiótico descoberto por Umezawa em 1957, de largo espectro e ativo contra os bacilos INH, SM, PAS e CS resistentes. Os bacilos resistentes à viomicina não são inibidos pela KN. As primeiras observações mostravam que a droga era eliminada de forma inalterada pela urina e suscitou-se de sua oto-toxicidade. Com o objetivo de esclarecer a importância e a frequência de tal para efeito, programou-se um ensaio terapêutico com esta finalidade específica.

O estudo foi realizado pelos Hospitais da Administração dos Veteranos (55), que usou a KN (1g/d) associada à Tetraciclina (4g/d) num esquema, e ao PAS (12g/d) noutro esquema, além da monoterapia. O tratamento teve que ser interrompido em 65 dos 75 pacientes, devido a alta toxicidade dos esquemas. A principal manifestação foi a surdez que ocorreu em 39% dos casos. Também foi freqüente a cilindrúria, mas somente em 2 casos (2,6%) o tratamento foi suspenso devido ao dano renal.

No grupo que usou a Tetraciclina (4g/d), em 3 casos (4%), o tratamento foi suspenso por intolerância digestiva. O sintoma foi, no entanto, muito mais freqüente, o que determinou a redução da dose para 1 a 2 gramas por dia.

A dor causada pela aplicação da

injeção, foi motivo de interrupção do tratamento em 6,6% dos casos.

Foi impossível a demonstração do rendimento dos esquemas devido ao exagerado número dos que abandonaram o tratamento.

Havia, no entanto, a imperiosa necessidade de esquemas toleráveis já que a população dos crônicos se avolumava em todo o mundo. No Brasil, por exemplo, os sanatórios estavam totalmente bloqueados por pacientes portadores de formas crônicas de tuberculose. O levantamento feito em 1963 por Flávio Poppe de Figueiredo (22), mostrava que a população do Hospital Estadual Santa Maria do Rio de Janeiro, era constituída por 58,6% de crônicos resistentes às drogas maiores.

Os pacientes admitidos em nossos hospitais e sanatórios apresentavam cifras impressionantes de resistência à INH (acima de 60%) e à SM (acima de 40%), tornando baixíssimo o rendimento obtido em tais situações (9).

Procurou-se, assim, um esquema de associação de drogas capaz de ser utilizado, com eficácia, nas formas crônicas resistentes.

O quadro a seguir nos mostra o rendimento obtido por Kass (34), que utilizou a KN e a ETH associadas a CS ou PZA em 82 pacientes resistentes à INH, SM e PAS. Os esquemas foram mantidos por 4 meses, e as drogas foram usadas nas seguintes doses, KN (15-20mg/kg/d), ETH (750mg/d), PZA (3g/d) e CS (750mg/d) com os seguintes rendimentos:

D R O G A S	Nº de casos	Toxicidade				Cult. neg. Escarro	no RX Melhora	Recidivas
		KN	ETH	PZA	CS			
KN + ETH + PZA	69	24%	22%	26%		85%	28%	17%
KN + ETH + CS	13	24%	22%		26%			

A KN foi usada 5 vezes por semana e em 23% dos casos determinou perda mais ou menos acentuada da audição, sobretudo nos indivíduos com mais de 50 anos. Os sintomas ocorreram entre o 15º e o 22º dias, num prazo médio de 79 dias.

As reações a ETH foram de intolerância, com sintomas gastrointestinais. Apenas num dos pacientes surgiu elevação reversível das SGOT.

A PZA determinou hepatotoxicidade em 21% dos pacientes. O dano foi expresso por elevação das SGOT acima de 100 unidades e surgiu entre o 16º e o 228º dias, num prazo médio de 85 dias.

As reações neuropsíquicas da CS surgiram entre o 14º e o 182º dias, num prazo médio de 80 dias. As manifestações reverteram após a suspensão da droga.

Petty e Mitchell (49) estudaram 70 pacientes crônicos, resistentes à INH e SM, com a associação da ETH, PZA. 27 foram excluídos por várias razões e dos restantes 43, em 29 associou-se INH. Os resultados foram:

D R O G A S	Nº de casos	Toxicidade		Melhora no RX	Escarro cul. neg.
		ETH	PZA		
ETH (0,5-1g) + PZA (1,5-3g)	14	11%	27%	58%	21,4%
ETH + PZA + INH (16-20mg/k)	29	11%	27%		53,4%
					69%

O importante aspecto deste estudo, foi a demonstração de que a introdução da INH, num esquema terapêutico em que se demonstrou a Isoniazida-resistência das culturas, aumentou significativamente o rendimento do mesmo.

Muitos autores obtiveram resultados favoráveis em associações destas drogas. Por exemplo, Zierski em 1964 usando ETH, PZA e CS, obteve 72% de culturas negativas em 42 casos. Janeik e colaboradores, também em 1964, obtiveram 85% de culturas negativas, usando ETH, PZA, CS ou VIO (11).

No nosso meio, Hammerli e colaboradores usaram a ETH, MZA (similar de PZA) e CS em 40 pacientes e obtiveram, após 4 meses, 47,5% de negatificação do escarro (29).

Vimos que o rendimento dos esquemas com as drogas de reserva não ultrapassa, nas melhores das séries, a 85%. O principal obstáculo encontrado na sua utilização em larga escala, foi a elevada toxicidade e a intolerância que todas elas apresentam. As cifras são superiores a 20%. Além deste aspecto, há a considerar as recaídas que, na série de Kass, atingiram a 17% na vigência da quimioterapia. Na média, as recaídas ocorreram por volta do 8º mês.

Em virtude da alta toxicidade, além do alto custo destes esquemas, a tendência em todo o mundo foi a de associar-se a cirurgia, precoce-

mente, naqueles pacientes que apresentavam lesões unilaterais.

NOVAS DROGAS

ETAMBUTOL — Foi sintetizado por Thomas e colaboradores, dos Laboratórios Lederle, em 1960. Forbes em 1962, demonstrou que sua ação decorre do bloqueio em algumas etapas da síntese do ácido ribonucleico (RNA) ou desoxiribonucleico (DNA). O mesmo autor em 1964 adicionou outras informações sobre seu modo de ação, demonstrando que seu efeito tuberculostático, depende da sua interferência com a função dos cátions divalentes e poliaminas celulares, no metabolismo do RNA. Quando estas substâncias são adicionadas ao meio de cultura, o efeito inibidor da droga cessa (23).

Os estudos experimentais *«in vitro»* demonstraram que a droga é ativa sobre a maioria dos organismos do gênero *Mycobacterium*, inclusive, os atípicos (33). Na terapêutica da tuberculose humana, inúmeros estudos confirmaram seu valor. Dobrowitz, em 1966 (18) publicou o resultado obtido pela associação de EMB e INH e a do EMB, INH e uma terceira droga que poderia ser a ETH, CS, ou a VIO, de acordo com o teste de sensibilidade, em 161 pacientes crônicos resistentes às drogas maiores. Os resultados obtidos foram avaliados após 4 meses de tratamento conforme arranjamos na tabela abaixo:

D R O G A S	Nº de casos	Toxicidade				Melhora no RX	Escarro cult. neg.
		EMB	PZA	ETH	CS		
INH (300) + EMB (25/15mg/kg)	24	5%				42%	44%
INH + EMB + outra droga	80	5%	22%	25%	25%	58%	68%

Tacquet e Devulder em 1968 (58) estudaram a droga em 150 pacientes, divididos em dois grupos, os crônicos e os virgens de tratamento. Nos VT associaram a INH (300mg/d) com o EMB (25mg/kg/60d/15mg após) e nos crônicos, a este esquema acrescentaram uma terceira droga que fosse ativa. Os resultados foram por nós arranjados no quadro abaixo:

D R O G A S	Nº de Casos	Toxicidade ocular	Melhora no RX	Escarro cult. neg.
INH + EMB	85	13%	68,5%	91%
INH + EMB + outra droga	65		34,5%	59,3%

No mesmo ano, o Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos promoveu um ensaio terapêutico, visando estudar o papel do EMB no tratamento da tuberculose crônica, resistente, associado a várias drogas (63). Conforme o quadro por nós organizado, os resultados foram:

D R O G A S	Nº de casos	T o x i c i d a d e					Melhora no RX	Escarro cult. neg.
		EMB	KN	CS	ETH	CA		
INH + ETH + CS	35			27%			22%	70%
INH + EMB + CS	56	3%					30%	82%
INH + EMB + ETH	85				14%		13%	81%
INH + EMB + CA	50					0%	20%	80%
INH + EMB + outras	51		30%				19%	67%

CAPREOMICINA — Trata-se de um novo antibiótico descoberto por Herr e colaboradores, em 1959, que o isolaram de uma estirpe do *Streptomyces capreolus*. Ainda não se pôde obtê-lo sinteticamente por não se ter desvendado sua fórmula estrutural.

Parece existir resistência cruzada entre a Viomicina, a Kanamicina e a Capreomicina. São todas relativamente fracas e apresentam toxicidade sobre o 8º par e sobre os rins (14). Num grande ensaio controlado, realizado no Japão a CA foi tão eficaz quanto a SM, quando associada a INH e SM (19). É difícil avaliar-se a posição da CA nos esquemas, porque tem sido usado em combinações de 2 ou três drogas. Kass demonstrou que num esquema de associação da CA e EMB, o tempo de negativação do escarro foi mais demorado do que se verificou com a associação da ETH e KN (35). Um outro estudo de associações de drogas de reserva, em pacientes resistentes à 1ª linha, demonstrou melhores resultados com a combinação KN-ETH-EMB (94,4%) do que com a CA-ETH-EMB (85,3%) (38).

Tem-se preferido nos retratamentos

o uso da CA, em vez da KN, por ser menos tóxica.

RIFAMPICINA — A Rifampicina foi produzida por uma modificação química das propriedades biológicas da rifamicina. A Rifamicina foi isolada das fermentações do *Streptomyces mediterranei*, pelos Laboratórios Lepetit. A partir da Rifamicina SV (Rifocina), que «in vitro» era ativa contra o bacilo tuberculoso mas «in vivo» não, Maggi e colaboradores obtiveram em 1965 a Rifampicina, produto semi-sintético, ativo contra os gremens gram+ e gram— (56). Sua eficácia «in vitro» foi inicialmente estudada pelos autores italianos, sobretudo Nitti e colaboradores. Grumbach e Rist, demonstraram «in vitro» a raridade da ocorrência de mutantes resistentes e sua poderosa atividade bacteriana (26). Na tuberculose do cobaio, sua eficácia foi inferior à da Isoniazida, mas na do camondongo, ambas se equiparam (46).

Vários autores publicaram observações terapêuticas da monoterapia com a Rifampicina na tuberculose humana. Agrupamos os resultados obtidos após 60 dias:

Autor	Nº de casos	Melhora no Rx	Escarro cult. neg.	Referências bibliográf.
Gyselen	7	—	71%	(25)
Gyselen	28	—	60%	(26)
Tacquet	21	57%	52%	(57)
Daddi	16	100%	88%	(14)
Nitti	49	74%	67%	(45)
Brocard	40	75%	65%	(5)
Brouet	30	63%	87%	(7)

As evidências da excelência da droga estavam a exigir um ensaio controlado, como ocorreu com os principais produtos já lançados e que vimos sucintamente. O Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos promoveu um ensaio controlado (46) onde se estudou em 234 pacientes VT o efeito das combinações de INH + RFM, INH + RFM +

EMB e INH + SM + EMB. Os pacientes foram mantidos hospitalizados por 5 meses. As drogas foram administradas nas seguintes doses: INH (300mg/d), RFM (600mg/d), EMB (15mg/kg/d) e SM (1g/60d-2XS/90d). Os resultados foram agrupados por nós no seguinte quadro e expressam a avaliação feita na 20ª semana.

D R O G A S	Nº de caso s	Melhora no RX	Escarro cult. neg.	Toxicidade	
				RFM	EMB
INH + RFM	80	81,9%	98%		
INH + RFM + EMB	77	77,8%	98%	10%	
SM + RFM + EMB	77	78,0%	93%		4%

Apenas 3 pacientes apresentaram intolerância à RFM a ponto da droga ser descontinuada. Outros 9 apresentaram elevação acima de 100 unidades da SGOT. Dos pacientes que fizeram uso de EMB, 5 apresentaram leucopenia.

A conclusão deste ensaio, foi que: «A combinação da Rifampicina-Isoniazida, administrada oralmente, foi tão eficaz quanto o melhor regime atualmente existente e consideravelmente menos tóxica».

Outro importante ensaio controlado acaba de ser publicado por Ra-

leigh (50), que utilizou 137 pacientes, Virgens de Tratamento, apresentando formas avançadas de tuberculose, sensíveis a INH, SM e RFM e distribuídos ao acaso, pelo sistema do sorteio, em três grupos terapêuticos constituídos pelos seguintes regimes: 1) INH (300mg) + SM (0,5g); 2) INH (300mg) + RFM (600mg); 3) SM (0,5g) + RFM (600mg). A avaliação dos esquemas foi feita após seis meses de terapêutica hospitalar, cujos resultados foram agrupados por nós no quadro abaixo:

DROGAS	Nº de casos	Escarro cult. neg.	Ressistência			Toxicidade
			Reg I	II	III	
INH + RFM	41	98%	10/2,5			< 3%
INH + SM	40	92%		2,5/—		
SM + RFM	34	88%			9/3	

Como conclusão, o ensaio do «Veterans Administration» aponta a RFM como sendo uma droga altamente eficaz e o esquema INH+RFM o mais recomendável face à baixa frequência de mutantes resistentes que determinou, quando comparado com os demais esquemas testados. Um outro aspecto a considerar foi a bacteriologia do escarro. Se ao fim do 6º mês a diferença entre os 3 esquemas não favorece significativamente a nenhum, ao fim do terceiro mês havia significativa superioridade do regime INH+RFM (85% de culturas negativas) sobre o regime INH+SM (52% e o SM+RFM (63%).

Revisamos de modo sucinto os principais ensaios terapêuticos realizados, nestes quase 30 anos de quimioterapia. Antes das nossas considerações finais sobre a atualidade e o seu futuro, daremos duas palavras sobre o papel do repouso e a dieta no tratamento. O repouso constituía a pedra angular da terapêutica pré-quimioterápica. Podia haver dúvidas quanto ao melhor clima ou a melhor dieta, mas depois de saber-se que se tratava de uma doença infecciosa, ninguém mais duvidou da importância do repouso na cura da tuberculose. Uma avaliação do verdadeiro significado do repouso, do esforço físico e da dieta foi realizada no Centro da Quimioterapia da Tuberculose de Madras, na Índia, sob o patrocínio do Conselho de Pesquisas Médicas Indiano, do Governo do Estado de Madras, da Organização Mundial da Saúde e do

Conselho de Pesquisas Médicas da Grã-Bretanha.

DIETA, ATIVIDADE FÍSICA E REPOUSO — SEU PAPEL NA TERAPÊUTICA DA TUBERCULOSE

A primeira oportunidade para uma avaliação adequada da dieta e do repouso no tratamento da tuberculose, surgiu por ocasião do ensaio controlado, realizado no Centro de Quimioterapia de Madras, com INH+PAS, em 1956 e 1957 (52), onde 193 pacientes foram distribuídos ao acaso, no grupo domiciliar ou sanatorial. Do total, 36 foram excluídos por várias razões e, dos 157 remanescentes para o estudo da dieta, 79 foram tratados em domicílio e 73 no sanatório.

A dieta da região consistia em água e arroz na primeira refeição e, nas outras duas, arroz com alguns vegetais. Vez por outra pequenas porções de peixe, gorduras e frutas. Bebia-se café ou chá de duas a quatro vezes ao dia, com muito pouco leite.

Dois procedimentos utilizaram-se para o controle dos grupos e da dieta a que estavam submetidos. O procedimento básico era o do questionário oral. O interrogatório oral era cuidadosamente feito pelo dietista ao paciente e, muitas vezes, a outros membros da família. As quantidades eram medidas com vasilhas padrões, a fim de que não só o tipo dos alimentos, mas as quantidades fossem conhecidas. Um segundo procedimento de pesagem, foi instituí-

do para um pequeno número de pacientes (22 domiciliar e 23 do sanatório), com o objetivo de melhor apreciar as informações do interrogatório oral e melhor correlacionar suas informações. Consistia na pesagem, no próprio domicílio, por três dias consecutivos, dos alimentos crus e cozidos. O dietista comparava pela manhã a fim de pesar o alimento cru e posteriormente voltava para pesar o alimento cozido.

A comparação feita entre os dois métodos de avaliação mostrava uma boa correlação entre os dois procedimentos no que diz respeito às seguintes informações: a) quantidade de calorias; b) gramas de proteínas totais; c) proteínas animais; d)

carboidratos; e) gorduras. Calcularam-se e mediram-se todos os componentes alimentares, minerais e vitaminas, em ambos os grupos, durante os doze meses do tratamento. Para ter-se uma idéia do padrão alimentar dos pacientes, referiremos um dos aspectos que foram considerados: o das calorias ingeridas.

Assim, antes do início da investigação, 70% dos pacientes ingeriram menos de 1800 calorias por dia, e 22% em ambos os grupos ingeriram menos de 1.000. Durante o tratamento a ingestão aumentou em ambas as séries mas foi muito maior no grupo sanatorial. A ingestão foi superior a 1800 calorias em 58% dos pacientes domiciliares e em 99% dos hospitalizados.

Avaliação dos resultados em ambos os grupos, aos 12 meses

D I E T A S	Considerável me-	Escarro
	lhora no RX	cult. neg.
Tratamento Domiciliar	43,3%	86,1%
Tratamento Sanatorial	49,8%	92,0%

Sob o aspecto estatístico, os resultados foram comparáveis. Houve, no entanto, uma vantagem na série hospitalizada, onde foi mais rápida a curva de negatificação do escarro. Assim 71% dos hospitalizados

atingiram a quiescência bacteriológica aos 3 meses enquanto apenas 56% dos domiciliares negativaram em igual tempo. Chamou-se a atenção para o fato de que em muitos casos a medicação a domicílio foi

irregualmente tomada, já que não era supervisionada como acontecia no hospital.

A Atividade Física

Também foi considerada e calculou-se que 41% dos pacientes domiciliados mantinham-se em atividade por meio turno, aos seis meses, quando apenas 10% dos hospitalizados o faziam. Aos 12 meses os números eram respectivamente de 86 e 15%. A maior atividade física dos pacientes deambulantes aumentava sua desvantagem alimentar.

Os dois grupos de pacientes foram acompanhados por quatro anos (51) e pôde-se acrescentar que houve recidiva do processo em 9% dos pacientes que receberam tratamento domiciliar e em 10% dos egressos do sanatório.

Conclui-se, portanto, que a dieta e o repouso desempenham um papel muito débil no tratamento atual da tuberculose.

A seguir registramos a opinião de Wallace Fox, sobre os fatores que influenciam no tratamento da tuberculose (24):

Fatores que influenciam a resposta ao tratamento

Sem Importância	{	Repouso	Pouca Importância	{	Severidade	
		Acomodações			da	
		Dieta			Doença	
		Cuidados especiais				
IMPORTANTE	{	Quimioterapia				
		Cooperação do doente				

Análise isolada de cada droga através de sua ação «in vitro», «in vivo», e nos ensaios terapêuticos que vimos sucintamente, permite-nos estabelecer, com certa segurança, uma ordenação das drogas atualmente em uso no Brasil, por ordem decrescente de utilidade na terapêutica da tuberculose. Ahamos mais adequado falarmos em utilidade de uma droga em vez de eficácia pois uma substância poderá ser muito eficaz mas também muito tóxica, o que lhe conferirá uma utilidade

menor do que a de menos eficácia mas menos tóxica. Além da toxicidade, outras qualidades como tolerância, custo, disponibilidade, via de administração, dose e obviamente eficácia constituem os atributos que conferem maior ou menor utilidade a uma droga.

MELHORES DROGAS

A nosso ver esta é a ordem das drogas mais úteis:

- 1 — Isoniazida
- 2 — Rifampicina
- 3 — Etambutol
- 4 — Estreptomicina
- 5 — PAS
- 6 — Etionamida
- 7 — Pirazinamida ou Morfazinamida
- 8 — Capreomicina
- 9 — Kanamicina
- 10 — Cicloserina

Chamaríamos como drogas de primeira linha as 5 primeiras e drogas de segunda linha ou de reserva as 5 últimas.

MELHORES ASSOCIAÇÕES

- 1 — Isoniazida + Rifampicina

Esta é sem dúvida a melhor combinação de drogas. A seguir, poderíamos efetuar todas as combinações de duas drogas, obedecendo a ordem estabelecida. Assim, teríamos as seguintes possibilidades:

- 2 — INH + EMB

- 3 — INH + SM

- 4 — INH + PAS

- 5 — RFM + EMB

- 6 — RFM + SM

7 — RFM + PAS, e assim sucessivamente. Como esquema de reserva, associaríamos a ETH + PZA, com as demais.

Comportaria agora a discussão: ainda se justifica no R. G. S. a ma-

nutenção do esquema triplice de drogas? Contra, teríamos dois argumentos ponderáveis: 1º) — a redução apreciável da resistência abinicial, fruto inquestionável do melhor uso da quimioterapia; 2º) — a superioridade das drogas mais modernas. A favor do esquema de três drogas existe o peso do esquema clássico que tantos benefícios nos trouxe e ainda continuará trazendo, e toda uma experiência nacional e internacional e dar-lhe apoio.

UMA VISADA AO FUTURO

O primeiro progresso que nos espera é, sem dúvida, o esquema de duas drogas ao invés de três. Acreditamos que no Rio Grande do Sul já se pudesse utilizá-lo. Sua introdução poderia ser feita através de um ensaio patrocinado pela Secretaria da Saúde e pelo INPS.

O maior progresso, no entanto, surgirá quando se obtiver um medicamento ou dois que sejam capazes de reduzir significativamente o tempo de tratamento. Acreditamos, entretanto, que se houvesse uma redução apreciável nos gastos que vêm sendo feitos, exorbitantes, na propaganda, provavelmente desastrosa, de certos produtos essenciais para o tratamento da tuberculose, seu custo baratearia, tornando possível seu amplo emprego em Saúde Pública. Teríamos assim consignado mais um extraordinário progresso na quimioterapia da tuberculose.

RESUMO: O autor expõe sucinta e

cronologicamente os procedimentos utilizados para o tratamento da tuberculose. Inicia no período da medicina empírica, com considerações sobre o clima, dieta e repouso e, segue, após a descoberta do bacilo de Koch e das inúmeras tentativas frustradas de quimioterapia, quando se busca na cirurgia as primeiras vitórias. Estuda a grande contribuição da colapsoterapia gasosa e da toracoplastia. Com o surgimento da quimioterapia específica examina sumariamente as drogas e os principais ensaios controlados, programados para sua avaliação. Com a mesma orientação analisa as drogas consideradas maiores, os menores ou de reserva e as drogas mais modernas. Examina o papel da alimentação e do repouso sob a luz do ensaio terapêutico controlado de Madras e, baseando-se no resultado dos estudos das drogas «in vitro», «in vivo», em monoterapia e em associação, classifica-as em mais ou menos úteis e segundo este critério divide-as em drogas de 1ª linha e drogas de reserva. Escolhe as melhores associações e faz considerações finais sobre o futuro da quimioterapia.

SUMMARY: The author shows briefly and chronologically the methods used for the treatment of Tuberculosis from the period of quack medi-

ne, with considerations on climate, diet and rest. Follows on to the post discovery of the bacillus by Koch and the many frustrating attempts which followed at drug therapy to the eventual turning to surgery for the first victories. Studies are made of the great contribution made by gaseous collapse therapy and of thoracoplasty. With the advent of are made of the drugs and the principal controlled programs chosen for their valuation. In the same way analysis is made of the drugs considered most important, those of secondary importance or reserve and the most modern drugs of all. The importance of diet and rest is examined in the light of the therapeutic essay controlled by Madras, and with basis on the results of studies of the drugs «in vitro», «in vivo», in monotherapy and in association, classifies them in more or less valid and according to this criteria divides them into drugs of 1st class and drugs of reserve. The best associations are chosen and final considerations are made on the future of drug therapy.

Observação: Serão encontradas citações bibliográficas incompletas devido a ausência do autor, atualmente no exterior.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1 — AGUILAR, H.D. La Toracoplastia en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Buenos Aires, «El Ateneo», 1938. p.13.22.
- 2 — Buenos Aires, «El Ateneo», 1938. p.15.
- 3 — BENDA, R.; LOTTE, A.; FREY, N. Action de la Cyclosérine associée

- a d'autres antibiotiques sur les tuberculoses pulmonaires récentes. *Revue de Tuberculose*, 24(4):461-502, April, 1960.
- 4 — BLOCH, R.G. et alii. The Effect of Streptomycin, Para-Aminosalicylic Acid (PAS) and their combination on the Tubercle Bacillus in vitro and in vivo.
 - 5 — BROCARD, H. et alii. Le Traitement de la tuberculose pulmonaire par la Rifampicine. *Revue de Tuberculose*, 33(Suppl. 2):211-25, 1969.
 - 6 — BROUET, G. Essais de la Rifampicine en monothérapie. *Acta Tuberculosea et Pneumologica Belgica*, 60(3-4):527-9, 1969.
 - 7 — ... et alii. Observations on the antituberculous effectiveness of Alpha-ethylthioisonicotinamide in tuberculosis in humans. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary diseases*, 79(1):6-18, Jan. 1959.
 - 8 — CARNEIRO, José Fernando. Clima, repouso e alimentação na tuberculose pulmonar. Rio de Janeiro, Sodre, 1942. p.5-9.
 - 9 — A Luta anti-tuberculosa no Brasil. *Anais da Faculdade de Medicina de Porto Alegre*, 19:53-76, 1959.
 - 10 — Tratamento da tuberculose no passado. *Anais da Faculdade de Medicina de Porto Alegre*, 21(2):21-7, Jul-Dez. 1961.
 - 11 — CITRON, K.M. «Comparative value of various combinations». In: HEAF, F. & RUSBY, N.L. ed. *Recent advances in respiratory tuberculosis*. 6.ed. London, Churchill, 1968. p.119.
 - 12 — COMBINED chemotherapy in tuberculosis. *British Medical Journal*, 1(4911):465-6, Feb. 19, 1955. [Leadings articles]
 - 13 — COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY. Streptomycin in treatment of tuberculosis; current status. *The Journal of American Medical Association*, 138(8):584-93, Oct. 23, 1948.
 - 14 — CROFTON, J. & DOUGLAS, A. *Respiratory diseases*. Oxford, Blackwell, 1969. p.248.
 - 15 — DADDI, G. & LUCCHESI, M. Resultats cliniques obtenus par le traitement à la Rifampicine chez des sujets atteints d'une tuberculose récent. *Acta Tuberculosea et Pneumologica Belgica*, 60(3-4):521-6, 1969.
 - 16 — DANIELS, Marc & HILL, A. Bradford. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in young adults; an analysis of combined results of three Medical Research Council Trials. *British Medical Journal*, 1(4769):1162-8, May 31, 1952.
 - 17 — DIEPGEN, P. *Historia de la medicina*. 3.ed. Barcelona, Labor, 1932. p.44-78.
 - 18 — DOBROWITZ, I.D. & GOKULANATHAN, K.S. Ethambutol in retreatment of pulmonary tuberculosis. *Diseases of Chest*, 48(3):239-50, Sept. 1965.

- 19 — DONOMAE, I. Ann NY Acad Sci, 135, p.1011, 1966. apud CITRON, K.M. «Drug resistance in respiratory tuberculosis: chemotherapy with reserve drugs». In: HEAF, F. & RUSBY, N.L. ed. *Recent advances in respiratory tuberculosis*. 6.ed. London, Churchill, 1968. p.108.
- 20 — EPSTEIN, Israel; NAIR, K.G.S.; BOYD, Linn J. Cycloserine combined with other antituberculous agents in the treatment of pulmonary tuberculosis. *The American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases*, 75(4):553-75, Apr. 1957.
- 21 — The Treatment of human pulmonary tuberculosis with Cycloserine; progress report. *Diseases of Chest*, 29(3):241-57, Mar. 1956.
- 22 — FIGUEIREDO, F. Pope de — apud TEIXEIRA, Jesse. O tratamento cirúrgico da tuberculose pulmonar nos portadores de bacilos resistentes às drogas standard. *Revista Brasileira de Medicina*, 21(4):231-47, Abr. 1964.
- 23 — FORBES, M. et alii. Effect of Ethambutol on nucleic acid metabolism in *Mycobacterium Smegmatis* and its reversal by Polyami and Divalent cations. *Journal of Bacteriology*, 89:12299-305, 1966.
- 24 — FOX, W. Chemotherapy in developing countries; proceedings of the International Conference on Tuberculosis, 28°. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1965. p.249-60. [Excerpta Medica International Congress Series nº 119 - Separata]
- 25 — FRAGA, O. Contribuição ao estudo da quimioterapia da tuberculose pulmonar. Rio de Janeiro, Instituto de Fisiologia e Pneumologia da Universidade do Brasil, 1961.
- 26 — GRUMBACH, F. & RIST, N. Activité antituberculeuse experimentale de la Rifampicine derivé de la Rifamycine SV. *Revue de Tuberculose*, 31(6):749-62, 1967.
- 27 — GYSELEN, A. et alii. A Cooperative study on Rifampicin in original treatment of advance pulmonary tuberculosis. *Acta Tuberculosea et Pneumologica Belgica*, 60:563-76, 1969.
- 28 — Rifampicin and Ethambutol in the retreatment of advanced pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Diseases*, 98(6):933-43, Dec. 1968.
- 29 — HAMMERLI, Alberto; KRAMER, Evaldo Emil M.; GALLINDO, Irene Starecki. Terapêutica medicamentosa de 2ª linha na tuberculose crônica, de germe-resistência. *Hospital* 65(2):365-88, fev. 1964.
- 30 — HAWKING, F. & RICHMOND, M.H. «Principles of chemotherapy». In: PASSMORE, R. & ROBSON, J.B., ed. *A Companion to medical studies*. Oxford, Blackwell, 1970. v.2, cap. 20, p.13.
- 31 — HEIN, J. et alii. Colapsoterapia de la tuberculosis pulmonar. Buenos Aires, Labor, 1940. Tomo 1, p.409-12.
- 32 — Buenos Aires, Labor, 1940. Tomo 2, p.1031-49.

- 33 — KARLSON, Alfred. The in vitro activity of Ethambutol (Dextro-2, 2'-ethylenedimino di-1-butanol) against tubercle bacilli and other microorganisms. *American Review of Respiratory Diseases*, 84, 905-6, 1961.
- 34 — KASS, I. Chemotherapy regimens used in retreatment of pulmonary tuberculosis. I. Observations on the efficacy of combinations of Kanamycin, Ethionamide and either Cycloserine or Pyrazinamide. *Tubercle*, 46(2):151-65, 1965. [Separata]
- 35 — Chemotherapy regimens used in retreatment of pulmonary tuberculosis. II. Observations on the efficacy of combinations of Ethambutol, Capreomycin and companion drugs, including 4-4 Diisoxamylxythiosemicarbanilide. *Tubercle*, 46(2):166-77, 1965.
- 36 — KOCH, R. «Sobre la investigacion bacteriologica» in: *La Etiologia de la tuberculosis y otros trabajos*. Buenos Aires, Eudeba, 1965, cap. 2, p.106-7.
- 37 — LEHMANN, Jürgen. Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis. *The Lancet*, 1:15-6, Jan. 5, 1946. [Preliminary communications]
- 38 — LESTER, W.; FISHER, D.A.; DYE, W.E. Evaluation of Capreomycin and Ethambutol in retreatment of pulmonary tuberculosis. *Annals of the New York Academy of Science*, 135(2):890-903, April 20, 1966.
- 39 — McDERMOTT, Walsh et alii. Pyrazinamide-Isoniazid in tuberculosis. *American Review of Tuberculosis*, 69(3):319-33, Mar. 1954.
- 40 — MEDICAL RESEARCH COUNCIL. The treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazid. *British Medical Journal*, 2(4787):735-46, Oct. 4, 1952.
- 41 — Various combinations of Isoniazid with Streptomycin or with PAS in the treatment of pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal*, 1(4611):435-45, Feb. 19, 1955.
- 42 — A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION. The Prevention of Streptomycin resistance by combined chemotherapy. *British Medical Journal*, 1(4769):1157-62, May 31, 1952.
- 43 — Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal*, 2(4582):769-82, Oct. 30, 1948.
- 44 — Treatment of pulmonary tuberculosis with Streptomycin and Para-amino-salicylic acid. *British Medical Journal*, 2(4688):1073-85, 1950.
- 45 — MOUNT, Frank W. & FEREBEE, Shirley H. United States Public Health Service cooperative investigation of antimicrobial therapy of tuberculosis. V. Report on thirty-two-week observations on combinations of Isoniazid, streptomycin and Para-aminosalicylic acid. *American Review of Tuberculosis*, 70:521-6, 1954. [Notes]

- 46 — NEWMAN, Rae et alii. Rifampin in initial treatment of pulmonary tuberculosis; AU. S. Public Health Service Tuberculosis Therapy Trial. *American Review of Respiratory Diseases*, 103(4):461-76, April, 1971.
- 47 — NITTI, V. L'Attività della Rifampicina nel trattamento della tubercolosi polmonare. *Archivio di Tisiologia e delle malattie dell'apparato respiratorio*, 24(6):453-92, 1969.
- 48 — PALLANZA, R. et alii. Rifampicin: a new Rifamycin II; laboratory studies on the anti-tuberculous activity and preliminary clinical observations. Milan, Lepetit.
- 49 — PETTY, Thomas L. & MITCHELL, Roger S. Successful treatment of advanced Isoniazid and Streptomycin-resistant pulmonary tuberculosis with Ethionamide, Pyrazinamide, and Isoniazid. *The American Review of Respiratory Diseases*, 86(4):503-12, Oct. 1962.
- 50 — RALEIGH, J.W. Rifampin in treatment of advanced pulmonary tuberculosis; report of a VA cooperative pilot study. *American Review of Respiratory Diseases*, 105(3):397-408, Mar. 1972.
- 51 — RAMAKRISHNAN, C.V. et alii. The Diet, physical activity and accommodation of patients with quiescent pulmonary tuberculosis in a poor South Indian community; a four-year follow-up study. *Bulletin WHO*, 34:553-71, 1966. [Separata]
- 52 — The Role of diet in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Bulletin WHO*, 25:339-59, 1961. [Separata]
- 53 — RAVINA, A. & PESTEL, M. Traitement de la tuberculose humaine par la Cycloserine. *La Presse Medicale*, 64(53):1241-5, 1956.
- 54 — RIST, Noël; GRUMBACH, Françoise; LIBERMANN, David. Experiments on the antituberculous activity of Alpha-ethyl-thioisonicotinamide. *The American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases*, 79(1):1-5, Jan. 1959.
- 55 — SCHWARTZ, W.S. et alii. VIII. Kanamycin in the treatment of pulmonary tuberculosis, including studies of drugs toxicity (A report of the cooperative study by Veterans Administration Hospitals) *The American Review of Respiratory Diseases*, 81(1):105-7, Jan. 1960.
- 56 — SENSI, P. Structure activity relationships of rifamicin derivatives. *Acta Tuberculosea et pneumologica Belgica*, 31(6):749-62, 1967.
- 57 — STOREY, Patrick B. A Comparison of Isoniazid-Cycloserine with Isoniazid PAS in the therapy of cavity pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 81(6):868-80, 1960.
- 58 — TACQUET, A. & DEVULDER, B. L'Éthambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Revue de Tuberculose*, 32(5):729-48, 1968.
- 59 — TACQUET, A. et alii. La Rifampicine dans traitement de la tuber-

- culose pulmonaire. *Acta Tuberculosea et Pneumologica Belgica*, 60(3-4):563-76, 1969.
- 60 — TUCKER, William B. Comparisons of the effects of four variables in the antimicrobial therapy of pulmonary tuberculosis; I. Report of the cooperative study of the Veterans Administration, Army and Navy, April, 1949 to January, 1951. *American Review of Tuberculosis*, 72(6):718-32, 1955.
- 61 — TUCKER, William B. & LIVINGS, Dorothy G. Isoniazid, Streptomycin and Para-aminosalicylic acid compared as two-drug regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis among previously untreated patients. III. An account of the cooperative investigation of the Veterans Administration, Army and Navy, August, 1952 to September, 1954. *American Review of Tuberculosis*, 70: 521-6, 1954.
- 62 — TUCKER, William B. A Review of the current status of the chemotherapy of tuberculosis. *Annals of Internal Medicine*, 39:1045-61, Nov. 1953.
- 63 — UNITED STATES PUBLIC HEALTH SERVICE Tuberculosis Therapy Trial. Ethambutol in Retreatment of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Diseases*, 93:325-36, 1968.
- 64 — YEAGER, R.L.; MUNBOE, W.G.C.; DESSAU, Frederick, I. Pyrazinamide (Aldinamide) in the treatment of pulmonary tuberculosis. *American Review of Tuberculosis*, 65(5):523-34, 1952.
- 65 — YOUNG, Guy et alii. Increase in resistance of tubercle bacilli to Streptomycin: a preliminary report. *Proceedings of the Staff Meeting of the Mayo Clinic*, 21(6):127-30, Mar. 20, 1946.