

ATUALIZAÇÕES / CURRENT COMMENTS

QUIMIOTERAPIA DA TUBERCULOSE *

Roberto Brólio **

RSPU-B/249

BRÓLIO, R. — *Quimeoterapia da tuberculose*. Rev. Saúde públ., S. Paulo, 9: 71-85, 1975.

RESUMO: *Uma revisão dos conhecimentos atuais sobre o tratamento da tuberculose revela como evoluíram os conceitos básicos de associação medicamentosa, continuidade e tempo prolongado. Evidencia a tendência para a adoção de novos esquemas terapêuticos e as vantagens do tratamento intermitente, da redução do período de tempo e a nova conotação de conceitos, em que "continuidade" nem sempre significa "diariamente" mas "regularidade", quando os medicamentos são administrados com intervalos, na intermitência. São analisados os princípios básicos da quimioterapia, os medicamentos em uso, sua eficácia, toxicidade, doses e vias de administração. São revistos os critérios para a escolha do melhor esquema terapêutico, continuidade do tratamento e as principais causas de insucesso terapêutico.*

UNITERMOS: *Tuberculose. Quimioterapia. Medicamentos. Esquemas terapêuticos.*

1. INTRODUÇÃO

A quimioterapia da tuberculose tem revelado, nos diferentes países, que a cura da enfermidade é possível tanto na clínica como em programas de saúde pública.

Quando bem conduzida, proporciona as seguintes vantagens:

1. Promove a cura de praticamente 100% dos doentes tratados.
2. Diminui o período de contagiosidade, pela rápida negativação do exame de escarro.
3. Evita a formação de crônicos.
4. Impede o aparecimento de resistência bacteriana.
5. Torna viável o tratamento ambulatorial.
6. Diminui o tempo de hospitalização.
7. Diminui a letalidade.
8. Diminui a necessidade do repouso, possibilitando o retorno do paciente

* Aula ministrada na Disciplina de Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias, no Curso de Pós-Graduação da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da USP — Av. Dr. Arnaldo, 455 — São Paulo, SP — Brasil

** Da Disciplina de Tisiologia do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP — Av. Dr. Arnaldo, 715 — São Paulo, SP — Brasil

às suas atividades após reduzido interregno.

9. Mantém o estado de cura do paciente, reduzindo o risco das recidivas.
10. Possibilita o controle efetivo da enfermidade, em termos de saúde pública, permitindo pensar em sua erradicação em futuro que não deve estar longe.

São muitos os medicamentos que evidenciam eficácia no tratamento da tuberculose, e foram classificados inicialmente em dois grupos: de primeira linha ou medicamentos maiores e de segunda linha ou medicamentos menores.

Ao primeiro grupo pertencem as drogas que foram utilizadas largamente em primeira opção tanto na clínica como em programas de saúde pública: a hidrazida do ácido isonicotínico ou isoniazida (INH), a estreptomina (SM) e o ácido paraaminossalicílico (PAS).

Ao segundo grupo pertencem as drogas mantidas como reserva, para serem empregadas na eventualidade de não se obter bons resultados com os medicamentos de primeira linha.

As pesquisas atuais indicam que outros medicamentos, pela sua eficácia, baixa toxicidade e boa tolerância podem ser empregados, com vantagem, em primeira opção, no tratamento da tuberculose, como a rifampicina (RMP), etambutol (EMB), etionamida (ETH), tiosemicarbazona (TSC), morfazinamida (MZA).

Alguns medicamentos como a RMP e o EMB, são relativamente caros. O fator preço deve ser ponderado principalmente quando os medicamentos se destinam à administração em massa. Porém, não devemos esquecer que o ser humano merece o melhor e tudo o que se fizer para a sua saúde não representa desperdício, mas investimento econômico que reverte em seu próprio benefício e da coletividade. Todo esforço deve ser feito para que sejam empregados os medicamentos mais ativos, me-

hor tolerados, menos tóxicos e que curem no menor prazo de tempo possível.

Ao conceito antigo de drogas de primeira linha temos, assim, o de drogas de primeira escolha, classificação que dá maior versatilidade ao médico, sempre que possível, para instituir o tratamento que lhe parece mais adequado.

2. PRINCÍPIOS BÁSICOS DA QUIMIOTERAPIA DA TUBERCULOSE

A condição essencial para que se possa obter o máximo rendimento da quimioterapia é a observação de princípios que foram considerados fundamentais:

- Associação medicamentosa, na qual a isoniazida deve entrar como um dos componentes.
- Uso contínuo de drogas administradas em concentração útil.
- Tratamento por tempo prolongado.

Esses princípios se baseiam no resultado de ensaios controlados feitos em diferentes países e na observação de grande número de autores, com o emprego em primeira opção das drogas de primeira linha ou medicamentos maiores ^{2, 10, 11, 18, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30.}

Modernamente, com o advento de novos medicamentos, esses princípios estão sendo ligeiramente modificados, relativamente ao ritmo de administração das drogas e ao tempo de tratamento ^{6, 12, 14, 15, 16, 22, 25, 28.}

2.1. Associação medicamentosa, na qual a isoniazida seja um dos componentes

A experiência evidenciou a vantagem do emprego de três drogas administradas diariamente durante a fase inicial, quando é grande a população bacilar, com o fim de obter uma rápida desbacilização das lesões tuberculosas e evitar a possibilidade de seleção de mutantes resistentes.

Entre os doentes, mesmo virgens de tratamento, existem bacilos naturalmente resistentes a uma ou outra droga. O emprego da monoterapia dá margem à multiplicação dos mesmos e, depois de um período de melhoria aparente do doente, há o agravamento do quadro infeccioso, reduzindo a possibilidade do rendimento que se espera do tratamento.

No decurso da quimioterapia associada, havendo resistência para uma das drogas, o bacilo continua sob a ação das demais, potencializando a eficácia dos medicamentos.

A isoniazida, pela sua eficácia comprovada, facilidade de administração, grande difusibilidade nos tecidos, baixa toxicidade, boa tolerância e baixo custo, é considerada o principal medicamento nos esquemas de quimioterapia, devendo ser administrada durante todo o período de tratamento.

A sua substituição só deverá ser feita nos casos raros de intolerância, ou quando ficar comprovada a existência de resistência à mesma.

2.2. *Uso contínuo das drogas administradas em concentração útil*

Por continuidade se entende a administração dos medicamentos feita diariamente, sem interrupção, a fim de manter a concentração sanguínea das drogas e garantir o seu efeito bactericida e bacteriostático sobre o bacilo.

Além da continuidade, os medicamentos devem ser administrados em concentração útil.

As drogas, em geral, apresentam ação bactericida quando administradas em dose certa e passam a bacteriostáticas em concentrações insuficientes.

Atualmente "continuidade" não significa "diariamente" mas regularidade na administração das drogas, quando se faz uso da intermitência.

O aspecto mais significativo dos novos conceitos sobre continuidade decorrem dos

trabalhos experimentais de Dickinson e Mitchison¹² e de ensaios feitos em vários países sobre quimioterapia intermitente.

Dickinson e Mitchison¹² trabalharam com culturas de bacilos virulentos, expondo-as à ação de diferentes drogas e depois de um período de tempo variável, retirando-as, verificaram o comportamento dos bacilos. Constataram que certas drogas apresentam ação bactericida inicial seguida de ação bacteriostática que se prolonga durante 3 a 4 dias, dependendo da droga. Estes novos conhecimentos vieram dar uma abertura para o estudo do emprego das drogas em regimes intermitentes, pois não há necessidade de manter a continuidade de concentração da droga nos locais da infecção para que se obtenha a máxima eficácia terapêutica que dela se espera. Realizando experiências em animais de laboratório previamente infectados, aplicando vários esquemas terapêuticos, constataram a validade dos regimes intermitentes preconizados.

A par desses estudos, inúmeros ensaios em seres humanos, feitos em várias partes do mundo, por diferentes autores, vieram comprovar a eficácia dos mesmos^{13, 14, 15, 16, 22}.

O intervalo ótimo de administração dos medicamentos é de duas vezes por semana.

Embora exista grande entusiasmo pela administração das drogas nestes esquemas, a maioria dos autores ainda preconiza uma fase inicial com quimioterapia diária e, em continuação os esquemas bi-semanais com menor número de drogas.

Esta conduta tem por finalidade assegurar uma rápida desbacilização das lesões tuberculosas na fase inicial e evitar a possibilidade de seleção de mutantes resistentes.

Os medicamentos administrados em uma só dose, tanto nos regimes diários como nos intermitentes, produzem resultados superiores aos administrados em várias doses no mesmo dia¹⁶.

Na quimioterapia intermitente as doses devem ser mais elevadas, não havendo,

contudo, necessidade de que a dose semanal seja equivalente à da terapia diária.

Nos resultados apresentados por Dickinson e Mitchison¹², as drogas mais eficazes para a intermitência são: estreptomina, isoniazida, rifampicina, etambutol e etionamida.

A pirazinamida e a cicloserina apresentam ação duvidosa e a tiacetazona e tiocarbanilida são impróprias para a intermitência. O PAS nos ensaios no homem mostrou-se igualmente pouco eficaz para os regimes intermitentes.

2.3. Tempo de tratamento

O tratamento deve ser mantido durante um tempo prolongado, para se obter a cura das lesões e evitar a possibilidade de reativação de focos nos quais podem encontrar-se germes persistentes.

Os medicamentos agem durante a fase de multiplicação bacteriana, sendo praticamente inativos durante a fase de repouso metabólico do bacilo.

Para que se obtenha a máxima eficácia, a terapêutica deve ser prolongada, a fim de surpreender os germes durante a fase de multiplicação.

O tempo médio de tratamento preconizado é de 12 meses, podendo ser ampliado para 18 ou 24 meses, dependendo da gravidade e evolução de cada caso.

Com o emprego de drogas altamente eficazes é possível encurtar o tempo da quimioterapia para 6 ou 8 meses, principalmente nas formas mínimas, paucibacilares, nas quais a fase inicial de tratamento triplice diário pode durar de duas a quatro semanas e, em seguida, a continuação do tratamento é mantida com a administração de duas drogas em ritmo intermitente.

Como regra, deve-se manter o tratamento, sem interrupção, por mais seis meses após a negativação do exame para pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes, e considerar negativo quando confirmado pelo menos com três exames repetidos com material colhido em dias diferentes.

3. MEDICAMENTOS: EFICÁCIA, TOXICIDADE, DOSES, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

— Isoniazida	— INH
— Rifampicina	— RMP
— Ethambutol	— EME
— Estreptomina	— SM
— Etionamida	— ETH
— Tiossemicarbazona	— TSC
— Tiossemicarbazona heterocíclica	— TSCH
— Ácido para-aminossalicílico	— PAS
— Kanamicina	— KM
— Cicloserina	— CS
— Viomicina	— VM
— Morfazinamida (piazolina)	— MZA
— Capreomicina	— CM
— Terizidona	— TZ
— Protionamida	— PT
— Tiocarbanilida	— TC
— Pirazinamida	— PZA
— Corticosteroides.	

3.1. *Isoniazida* — *INH*. Hidrazida do ácido isonicotínico. É administrada por via oral e mais raramente por via intramuscular. Por via oral, a dose média é de 5 a 10 mg por quilo de peso corporal, por dia, para pessoas acima de 10 anos, nos esquemas diários. Nos esquemas intermitentes a dose pode ser elevada para 15 ou 20 mg por quilo de peso corporal, duas vezes por semana. Para as crianças, a dose é de 10 a 20 mg por quilo de peso corporal, nos esquemas diários.

Efeitos colaterais podem ocorrer em reduzido número de casos, principalmente em pessoas desnutridas e em mau estado geral. São reações do sistema nervoso central, como euforia e excitabilidade psico-motora. Podem ocorrer, ainda, erupções cutâneas, formigamentos nos lábios e nas extremidades, náuseas e vômitos.

São sintomas reversíveis, que desaparecem com a suspensão da droga e podem ser corrigidos ou evitados com a administração simultânea de piridoxina (vitamina B6).

A droga é metabolizada no fígado pelo enzima N-acetyl-transferase. Em determinadas pessoas o medicamento é metabolizado rapidamente (inativadores rápidos) e em outras, mais lentamente (inativadores lentos).

Pela sua alta eficácia, baixa toxicidade, facilidade de administração e baixo custo, a INH é o medicamento mais usado nos diferentes esquemas de quimioterapia anti-tuberculose.

Tem ação bactericida e bacteriostática, dependendo de sua concentração ao nível das lesões específicas.

É apresentada em xarope contendo 50 mg por colher das de chá (5 ml), em ampolas de 100, 150 e 300 mg, e comprimidos de 50, 100, 200 e 500 mg.

3.2. *Rifampicina* — *RMP*. É um antibiótico, altamente ativo por via oral, do grupo das Rifamicinas. Quimicamente é a 3-(4-metil-1-piperazinil-iminometil) rifamicina SV.

Nos esquemas diários é administrada na dose de 600 a 900 mg por dia, para adultos, em dose única ou em duas tomadas, em jejum ou longe das refeições. Para as crianças com menos de um ano de idade a dose média é de 10 mg por quilo de peso corporal por dia e, para as crianças maiores, de 15 a 20 mg por quilo de peso corporal por dia, em uma ou duas administrações.

Nos esquemas intermitentes a dose pode ser aumentada, não ultrapassando 1.200 mg por dia, para adultos.

É um medicamento de alta eficácia terapêutica e, dependendo da concentração tem ação bactericida ou bacteriostática. Seus efeitos colaterais são relativamente raros, de natureza imuno-alérgica, e foram classificados em seis grupos¹¹:

- a. reações cutâneas, como prurido, rubor, exantemas;
- b. reações do aparelho digestivo, como náuseas, vômitos e diarreias;

- c. reações do aparelho respiratório superior lembrando o resfriado comum ("flu") com indisposição coriza, cefaléia;
- d. reações cardio-respiratórias, com hipotensão dispnéia;
- e. púrpura trombocitopênica;
- f. reações hepáticas, com icterícia, náuseas e vômitos.

É apresentada em suspensão contendo 100 mg de substância ativa por colher das de chá (5 ml) e em comprimidos e cápsulas de 150 e 300 mg.

3.3. *Etambutol* — *EMB*. É o d-etileno-diamina-di-1-butanol.

É administrado por via oral em uma única tomada. Nos esquemas diários a dose para adultos é de 15 a 25 mg por quilo de peso corporal por dia, não havendo necessidade de ultrapassar a dose de 1.200 mg por dia e, para crianças, em média 15 mg por quilo de peso, por dia.

O principal efeito tóxico da droga se manifesta por uma neurite retrobulbar, com dor no globo ocular e diminuição da acuidade visual. Outros sintomas podem estar presentes, como náuseas, vômitos e cefaléias.

São sintomas reversíveis que desaparecem com a suspensão da droga.

Tem ação bactericida e pode passar a bacteriostático em pequenas doses.

É apresentado em comprimidos de 400 mg e em xarope contendo 125 mg por colher das de chá (5 ml).

3.4. *Estreptomina* — *SM*. Antibiótico extraído inicialmente do *Streptomyces griseus*, sendo depois produzido sinteticamente.

É administrado por via intramuscular na dose de um grama para adultos, diariamente, e de 0,02 a 0,04 g por quilo de peso corporal, para crianças.

Durante a administração da droga podem surgir reações tóxicas que se manifestam com parestesias, dores de cabeça, tremores musculares, vômitos, vertigens e surdez.

O principal efeito tóxico da droga se manifesta com a lesão do 8.º par craniano. A dihidroestrepomicina lesa o nervo coclear, causando surdez. Atualmente usa-se mais o sulfato de estreptomicina, de menor toxicidade, embora possa comprometer o nervo vestibular, causando distúrbios do equilíbrio, vômitos e vertigens.

A lesão do 8.º par craniano é frequentemente irreversível, sendo necessária atenção especial durante a administração da droga, a fim de surpreender os primeiros sinais ou sintomas de suas manifestações tóxicas.

O medicamento deve ser administrado com cautela para as crianças, pois não sabem informar a existência dos sintomas de toxicidade, bem como para as gestantes e pessoas com mais de 50 anos de idade.

A incidência e gravidade dos efeitos colaterais têm relação com a quantidade total da droga administrada e a duração do tratamento.

Embora seja uma droga muito eficaz, de ação bactericida e bacteriostática, está sendo preterida nos esquemas de quimioterapia para a administração em programas de saúde pública, pelas dificuldades de aplicação e pela necessidade de controle permanente dos doentes a fim de prevenir os possíveis efeitos colaterais.

É apresentada em frasco contendo 1 g.

3.5. *Etionamida* — *ETH*. É o 2-etil-isotonicotinamida, 1314 ou *trecator*.

É um medicamento usado mais frequentemente por via oral, na dose de 0,75 a 1 g por dia, em uma ou duas tomadas, para adultos. Para crianças a dose média é de 10 mg por quilo de peso corporal, por dia. Pode ser empregado também por via venosa e retal. A via venosa já teve grande indicação na cobertura dos casos cirúrgicos.

Apresenta ação bactericida e bacteriostática e sua atividade foi evidenciada mesmo para os germes resistentes a outros quimioterápicos, com excessão aos resistentes à tiossemicarbazona, por apresentar fenômeno de resistência cruzada com esse medicamento.

Os efeitos colaterais se manifestam com distúrbios do aparelho digestivo e sistema nervoso: inapetência, náuseas, vômitos, espasmos gástricos e intestinais, diarreia, insônia, cansaço e psicose. A droga é contraindicada na insuficiência hepática, no alcoolismo e psicopatia.

É apresentada em comprimidos de 0,25 g.

3.6. *Tiossemicarbazona* — *TSC*. *Tiacetazona* ou *TBI*.

É a p-acetilamino-benzaldeido-tiossemicarbazona.

Empregada por via oral na dose de 150 mg por dia em uma única tomada, para adultos. Tem sido utilizada largamente em substituição ao PAS, em associação com a isoniazida em um único comprimido.

Quando foi lançada na década de 40, e administrada na dose de 200 mg por dia, apresentou alta porcentagem de efeitos colaterais. Nos últimos anos foi re-introduzida nos programas de massa, na dose de 150 mg por dia, sendo muito bem tolerada, revelando baixa toxicidade.

Os principais efeitos colaterais se manifestam com náuseas, vômitos, icterícia, erupções cutâneas, tendo sido descritos alguns casos de agranulocitose e púrpura.

Foram constatadas algumas diferenças nos efeitos colaterais entre populações da Ásia e outras regiões geográficas. Essas diferenças são atribuídas a fatores ambientais, como alimentação, exposição ao sol, atividades e, provavelmente ao fator racial.

É apresentada em comprimidos de 150 mg.

3.7. *Tiossemicarbazona heterocíclica* — *TSCH*. É a nicotil-aldeído-tiossemicarbazona.

É administrada por via oral na dose de 1 mg por quilo de peso corporal por dia, em uma ou duas tomadas. Apresenta menor toxicidade e maior tolerância do que os compostos isocíclicos.

É apresentada em comprimidos de 10 e 20 mg.

3.8. *Ácido para-aminossalicílico* — PAS.

É administrado por via oral na dose de 10 a 12 g por dia, para adultos, em uma ou duas tomadas. Para as crianças a dose é de 0,15 a 0,30 g por quilo de peso corporal, por dia.

Apresenta ação bacteriostática.

Os sintomas de intolerância mais frequentes são os relacionados com o aparelho digestivo, como anorexia, náusea, sensação de queimação e dor no epigastro.

Esses sintomas são muito frequentes, fazendo com que os pacientes prefiram tomar injeções a terem que ingerir 10 a 12 comprimidos de PAS, em uma ou duas tomadas diárias²¹.

Por ser uma droga anti-tuberculose pouco ativa e pelos fenômenos de intolerância que apresenta, está sendo gradativamente preterida nos esquemas de quimioterapia tanto na clínica como em saúde pública.

É apresentada em comprimidos de 1 g.

3.9. *Kanamicina* — KM. É uma substância extraída do *Streptomyces kanameticus*. Apresenta ação bacteriostática e é administrada por via intramuscular na dose de 0,75 a 1 g por dia, para adultos.

Causa efeitos tóxicos sobre os rins e anormalidades eletrolíticas no soro. Podem surgir manifestações alérgicas, albuminúria, hematuria e cilindrúria, eosinofilia, edemas, retenção de água, vertigens e perda parcial da audição.

É apresentada em ampolas de 1 g.

3.10. *Cicloserina* — CS. É uma substância extraída inicialmente do *Streptomyces orquidaceus* e também produzida por

meio de síntese. Quimicamente é a D-4-amino-3-isoxalidona. Tem ação bacteriostática.

É administrada por via oral na dose de 0,75 a 1 g por dia, em duas tomadas, para adultos.

É um medicamento aplicado com sérias restrições para crianças e pessoas que apresentam alguma labilidade do sistema nervoso central, pois podem ocorrer sintomas de euforia, excitabilidade, amnesia, distúrbios do caráter, insônia cefaléias.

É apresentada em comprimidos de 0,25 g.

3.11. *Viomicina* — VM. É uma substância extraída do *Streptomyces floridæ*.

É administrada por via intramuscular na dose média de 1 g por dia, para adultos, tendo ação bacteriostática.

Os efeitos colaterais se equiparam aos da Kanamicina. Toxicidade para os rins e aparelho auditivo.

É apresentada em ampolas de 1 g.

3.12. *Morfazinamida* — MZA ou *Piazolína*. Quimicamente é o cloridrato de n-morfalinometil-pirazinamida.

Apresenta atividade bacteriostática comprovada. Pode ser administrada durante tempo prolongado por ser praticamente atóxica.

É empregada por via oral, podendo igualmente ser utilizada por via endovenosa.

Tem ação tanto nas formas iniciais da tuberculose em que predomina o componente exsudativo, bem como nas formas crônicas, resistentes a outros medicamentos.

A posologia é de 2 a 3 g diárias para adultos, por via oral, em uma ou duas tomadas. Por via endovenosa pode ser empregada na dose de 1 a 2 g por dia.

É apresentada em comprimidos de 0,5 g e ampolas de 1 g de substância ativa.

3.13. *Capreomicina* — *CM*. É uma substância extraída do *Streptomyces capreolus*.

Apresenta ação bacteriostática. É administrada por via intramuscular na dose de 1 g por dia, para adultos.

Os efeitos colaterais se assemelham aos da estreptomicina (ototoxicidade), e aos da Kanamicina e viomicina (oto e nefrotoxicidade).

É apresentada em ampolas de 1 g.

3.14. *Terizidona* — *TZ*. É droga afim da cicloserina, de fórmula N, N-teraftal-bis-D-4-amino-3-isoxazolidona.

Tem ação bacteriostática e é administrada por via oral, na dose de 1 g por dia, para adultos, em duas tomadas.

Toxicidade para o sistema nervoso central: cefaléia, depressão psíquica, excitabilidade e ansiedade.

É apresentada em cápsulas de 0,25 g.

3.15. *Protionamida* — *PT*. É o medicamento afim da etionamida: propil-2-isonicotil-tionamida.

Apresenta ação bacteriostática, sendo administrada por via oral na dose de 0,75 a 1 g, por dia, para adultos, em uma ou duas tomadas.

Efeitos colaterais idênticos aos da etionamida, porém menos intensos.

É apresentada em comprimidos de 0,25 g.

3.16. *Tiocarbanilida* — *DATC*. É o 4'4-di-isoamil-oxitiocarbanilida.

Apresenta ação bacteriostática, sendo administrada por via oral na dose de 6 g, em média, para adultos, em duas tomadas ao dia.

É medicamento de pouca toxicidade embora possa causar distúrbios de intolerância gastro-hepática.

3.17. *Pirazinamida* — *PZA*. É a pirazina-2-carboxi-amida.

Apresenta ação bacteriostática, administrada por via oral, na dose de 2 a 3 g, por dia, para adultos em duas ou três tomadas.

É uma droga que apresenta elevada toxicidade gastro-hepática, podendo ocorrer náuseas, vômitos, desconforto abdominal, icterícia e alterações das provas de função hepática.

É apresentada em comprimidos de 0,5 g.

3.18. *Corticosteroides*. O acetato e o fosfato dissódico de betametasona, a dexametasona 21-fosfato, o acetato de metilprednisolona, e outros similares, são muito usados em vários campos da medicina.

Agem em todas as fases do processo inflamatório: congestiva, exsudativa, proliferativa e resolutive.

Além da ação anti-inflamatória, apresentam atividade anti-alérgica e anti-tóxica, podendo ser empregados no tratamento de certas formas de tuberculose, sempre em associação com quimioterápicos eficazes, aumentando o efeito anti-bacilar e melhorando a tolerância aos mesmos.

Encontram aplicação na tuberculose das serosas (pleura, pericárdio, peritônio), na tuberculose miliar, na tuberculose exsudativa aguda, na uveíte e meningite específicas.

Os pacientes sob a ação dos corticosteroides apresentam melhoria do apetite e do estado geral.

Nas formas exsudativa e miliar há uma rápida reabsorção dos processos inflamatórios e alérgicos, aumentando a ação dos quimioterápicos.

Na meningite, a associação do corticoide proporciona grande vantagem, melhorando a difusibilidade dos medicamentos, evitando o bloqueio do líquor.

Nas formas crônicas, de pacientes em mau estado geral, os corticoides diminuem o estado tóxico do paciente e melhoram a tolerância aos medicamentos específicos.

Para a administração de corticosteroides em pacientes portadores de processos tu-

berculosos ativos ou cicatriciais, devemos observar as seguintes precauções:

1 — Havendo indicação, na tuberculose, administrar o corticosteroide sempre com quimioterápicos eficazes em associação tríplice, para garantir ampla ação antibacteriana específica.

2 — Os corticosteroides quando administrados por tempo prolongado inibem os processos imunitários e podem provocar uma diminuição da defesa orgânica. Aproveitar a máxima eficácia anti-inflamatória dos mesmos durante tempo limitado, no máximo durante 3 meses.

3 — Não administrar corticosteroides a pacientes portadores de tuberculose causada por germes reconhecidamente resistentes aos quimioterápicos em uso.

4 — Quando há indicação de corticosteroideterapia prolongada em pacientes portadores de lesões cicatriciais, fazer a cobertura com medicação específica, a isoniazida, como medida profilática, a fim de evitar a possível reativação das mesmas.

5 — As formas de apresentação, vias de administração, doses e contra-indicações dos corticosteroides são universais, devendo ser respeitadas nos doentes portadores de lesões tuberculosas.

4. ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

Inúmeros esquemas e associações de drogas têm sido empregados nos diferentes países, nas diferentes formas de evolução da tuberculose, e por mais paradoxal que pareça, quando seguidos com regularidade levam à cura de alta porcentagem dos doentes.

Há, contudo, certos preceitos que devem estar sempre presentes:

— Usar sempre associações tríplices no início do tratamento, mesmo que seja por um curto período de tempo. Excepcionalmente podem ser empregados ape-

nas dois medicamentos quando forem utilizadas drogas de alta eficácia terapêutica como a isoniazida e rifampicina.

— Atender para a comodidade do paciente, dando preferência para os esquemas orais, eficazes, que sejam bem tolerados, de pouca toxicidade e que possam ser tomados em uma só vez, em hora certa.

— Garantir uma larga margem de segurança, empregando medicamentos em doses apropriadas cuja eficácia tenha sido comprovada em ensaios controlados e que não acarretem risco para o paciente.

— Atender aos postulados básicos de Saúde Pública, pois a tuberculose ainda é uma doença de massa. Fornecer os medicamentos gratuitamente e usar esquemas terapêuticos que possam ser tomados sem grandes dificuldades pelos doentes, sob controle e supervisão dos Serviços Assistenciais.

— Inúmeros esquemas podem ser elaborados, utilizando combinações de medicamentos, de acordo com as disponibilidades de cada Serviço devendo-se contudo, utilizar esquemas de eficácia comprovada, como por exemplo:

INH	—	SM	—	PAS
INH	—	SM	—	EMB
INH	—	SM	—	TSC
INH	—	EMB	—	RMP
INH	—	RMP	—	
INH	—	EMB	—	

5. SEQUENCIA DA QUIMIOTERAPIA

A administração dos medicamentos obedece a uma seqüência lógica em três períodos seguidos. No primeiro, quando é grande a população bacilar e se procura obter o máximo efeito das drogas, o tratamento deve ser feito com o emprego de

três drogas associadas. No segundo, a continuidade terapêutica é mantida com duas drogas e, posteriormente, apenas a administração de um medicamento é suficiente para garantir a consolidação da cura e evitar as recidivas.

O critério para a escolha das drogas iniciais e para a retirada gradativa das mesmas depende da extensão das lesões, de sua evolução durante o tratamento, da disponibilidade de medicamentos de cada Serviço, bem como da toxicidade, tolerância e viabilidade de administração dos mesmos.

No esquema tríplice clássico inicia-se com INH, SM e PAS. O segundo período é mantido com INH e PAS e, finalmente, apenas com a INH.

Quando são empregados quimioterápicos altamente eficazes, o período inicial pode durar de um a três meses, sendo que nas formas discretas da doença, apenas duas ou três semanas são suficientes. O segundo período pode prolongar-se até completar 6 meses e, finalmente, o terceiro, até perfazer o total de um ano de tratamento, em média.

A substituição de uma droga por outra, durante qualquer fase da quimioterapia, deve ser feita nos casos em que o paciente apresenta intolerância, reações de toxicidade, ou quando os testes de sensibilidade revelam a existência de resistência bacteriana à mesma.

As clássicas observações feitas em Madras, na Índia²⁰, confirmam a validade do tratamento, tanto no regime hospitalar como domiciliar, desde que possa ser bem conduzido.

É de aceitação geral, atualmente, a validade do tratamento difásico, no qual o tratamento inicial é feito no hospital e, em continuação, no ambulatório, em Serviços Gerais ou Especializados de Saúde²⁰. Durante a primeira fase, de hospitalização, procura-se aproveitar o impacto causado pela doença para dar orientação ao doente, transmitindo-lhe os princípios básicos

de educação para a saúde, conscientizando-o para a necessidade do tratamento, que embora demorado, deve ser feito com regularidade para que se possa obter o máximo efeito que dele se espera.

O risco de contágio é reduzido quando o doente está sob a ação da quimioterapia, mesmo na eventualidade de ser bacilífero ao deixar o hospital⁷. O maior risco ocorre no período que antecede ao diagnóstico e início do tratamento.

6. CRITÉRIOS PARA A ESCOLHA DO MELHOR ESQUEMA TERAPÊUTICO

O critério para a escolha do melhor esquema terapêutico a ser prescrito deve levar em conta os seguintes fatores:

- Sensibilidade do bacilo às drogas.
- Extensão e tipo das lesões a serem tratadas.
- Possibilidade do doente ter ou não tomado medicamentos específicos anteriormente.
- Idade, condições fisiológicas e de saúde do paciente.

6.1. *Sensibilidade do bacilo às drogas*

A pesquisa da sensibilidade bacteriana aos quimioterápicos deve ser feita sempre que possível, embora seja relativamente demorada, dependendo do resultado da cultura. Contudo, o tratamento deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico e mantido enquanto se aguarda o resultado da mesma.

Sua praticidade é de certo modo relativa em programas de Saúde Pública. Em muitas regiões afastadas de países em desenvolvimento não se dispõe de meios para a realização desse exame especializado, devendo-se contar, não raras vezes, apenas com a bacterioscopia e contagem do número de bacilos, tanto para o diagnóstico como para o controle da evolução do tratamento.

6.2. *Extensão e tipo das lesões a serem tratadas*

A extensão e o tipo das lesões representam fatores ponderáveis.

A classificação da National Tuberculosis Association (NTA) fornece subsídios valiosos, possibilitando distribuir as formas de tuberculose de re-infecção em 3 grupos: mínima, moderadamente avançada e muito avançada.

Embora a quimioterapia bem conduzida possa ser eficaz no tratamento da tuberculose em qualquer fase da sua evolução, é natural que nas formas mínima e moderadamente avançada o tempo de tratamento seja mais reduzido e maiores as possibilidades de cura.

As formas mais graves requerem mais tempo de tratamento, não apenas no período inicial, mas também nos subsequentes.

As formas mínimas e recentes, predominantemente exsudativas são de prognóstico mais favorável e de restituição integral, enquanto as formas antigas, predominantemente produtivas, estão sujeitas a deixar seqüelas.

As drogas mais eficazes disponíveis devem ser empregadas nas associações mais úteis, desde o início do tratamento, mesmo que sejam mais onerosas, em qualquer forma ou tipo de tuberculose.

As formas mínimas de re-infecção e outras formas, como a pleurisia específica e a tuberculose de primo-infecção, embora sejam de evolução favorável em menos tempo de tratamento, devem merecer o mesmo cuidado para que se possa garantir a máxima eficácia da quimioterapia.

6.3. *Possibilidade do doente ter ou não tomado medicamentos específicos anteriormente*

Antes de prescrever a medicação específica deve ser feita uma anamnese terapêutica minuciosa para conhecer a possi-

bilidade do doente ter sido ou não medicado anteriormente.

Seguindo esta orientação os doentes podem ser classificados em três grupos:

1. Virgens de Tratamento (VT)
2. Provavelmente sensíveis (PS)
3. Provavelmente crônicos (PC)

Pertencem ao grupo de VT os doentes que através da anamnese terapêutica revelam ausência de tratamento anterior ou que fizeram o tratamento correto durante um período inferior a 30 dias.

Pertencem ao grupo de PS os pacientes que já foram medicados com drogas de primeira escolha de maneira correta, durante um período maior de 30 dias, sendo provavelmente sensíveis às mesmas.

São provavelmente crônicos os pacientes que já foram submetidos ao tratamento de primeira escolha de maneira incorreta, e os doentes crônicos, em tratamento, provavelmente resistentes às drogas. Pertencem ainda a este grupo os infectados por doentes crônicos, embora não tenham sido medicados anteriormente.

6.4. *Idade, condições fisiológicas e de saúde do paciente*

Em linhas gerais a quimioterapia da tuberculose na criança, pessoas idosas, gestantes e portadores de outros estados morbidos, não deve afastar-se dos conceitos fundamentais já estabelecidos, baseados na pesquisa e numa larga experiência de saúde pública.

A principal preocupação deve estar voltada para o princípio da adaptação, segundo o qual os medicamentos devem ser ajustados a cada tipo de paciente em particular.

As formas de tuberculose na criança são freqüentemente de primo-infecção e, embora possam evoluir favoravelmente, não excluem a necessidade do tratamento, mesmo das formas discretas, pois é durante a fase da infecção primária que se dão

as propagações linfo-hematogênicas, responsáveis pelas formas de tuberculose extra-pulmonar e da tuberculose de re-infecção^{1, 3, 4, 25}.

Seu organismo, em fase de crescimento e desenvolvimento, requer, muitas vezes, medicação complementar e cuidados dietéticos especiais.

Observar que embora possa tolerar certos medicamentos em doses relativamente mais elevadas em relação aos adultos, a criança não sabe reclamar os efeitos indesejáveis que podem ocorrer para o 8.^o par craniano com a administração da estreptomomicina em dose elevada, por tempo prolongado.

Usar medicamentos ativos, por via oral, e entre os quais não seja incluído o PAS, pela dificuldade de administração e por não ser bem tolerado pelo organismo infantil.

Quanto ao tempo de tratamento, pode ser encurtado para 4 ou 6 meses quando são utilizadas drogas altamente eficazes como a isoniazida, rifampicina e etambutol no início do tratamento.

Na maioria dos casos podem ser utilizados apenas dois medicamentos no período inicial^{5, 23}.

Por outro lado, as pessoas de mais idade também merecem cuidados especiais. A relativa freqüência de portadores de tuberculose pulmonar que não fazem o tratamento corretamente e o aumento de vida média das pessoas, nos últimos anos, veio elevar o número de portadores de formas crônicas depois dos 50 anos de idade.

Nessa fase da vida são freqüentes certas perturbações funcionais do aparelho digestivo e manifestações de arteriosclerose e enfisema pulmonar em diferentes graus de evolução.

Evitar o emprego de drogas de elevada intolerância gastro-hepática e toxicidade para o sistema nervoso central e nervos cranianos. O ácido para-aminossalicílico e a cicloserina devem ser usados muito raramente, e caso haja indicação para o emprego da estreptomomicina, dar preferên-

cia para os esquemas intermitentes, duas ou três vezes por semana, ou utilizar doses diárias menores do que as que são usadas normalmente.

Durante a gestação as mesmas restrições devem ser feitas, tendo sempre a preocupação de empregar medicamentos que sejam bem tolerados e pouco tóxicos para a gestante e para o produto conceitual.

Do mesmo modo, as pessoas desnutridas não estão isentas de cuidados especiais. Elas estão sujeitas a formas de tuberculose mais grave, por diminuição da resistência orgânica, e estão mais propensas aos fenômenos de intolerância medicamentosa.

A desnutrição não diz respeito apenas à falta primária de uma ou mais substâncias na alimentação diária, causando a fome crônica, frequentemente observada nas regiões em desenvolvimento, mas também àquela que aparece na decorrência de outras doenças e da própria tuberculose crônica.

Na desnutrição e na decorrência de outras doenças e estados mórbidos como diabetes, alcoolismo e disfunções hepatorenais, além dos cuidados para o emprego da terapêutica antituberculosa adequada, é necessário uma vigilância mais atenta, e elaboração de uma terapêutica complementar e dietética, a fim de equilibrar o estado reacional e garantir a cura da tuberculose.

São cuidados que devem ser tomados não apenas no tratamento da tuberculose pulmonar, mas também nas formas de tuberculose extra-pulmonar e na meningite.

7. CAUSAS DE INSUCESSO DA QUIMIOTERAPIA

A experiência de mais de 20 anos de quimioterapia anti-tuberculose evidenciou que a mesma pode falhar em grande porcentagem de casos, pelas seguintes razões:

1. Utilização de esquemas incorretos. A instituição de esquemas terapêuticos inadequados, sem observar os princípios básicos de associação, tempo e ritmo do tra-

tamento, leva freqüentemente ao insucesso, pela formação de crônicos, dando margem ao desenvolvimento de resistência bacteriana.

2. Falta de cooperação do doente para seguir a orientação indicada. Na verdade, não basta prescrever bem; é necessário que os doentes tomem os medicamentos prescritos com regularidade.

Entre os fatores que contribuem para que os doentes não tomem os medicamentos corretamente, sobressai a falta de conscientização para a valorização da saúde. Outras vezes, são problemas inerentes às drogas, como intolerância, toxicidade, dificuldade para a aquisição ou para a aplicação de medicamentos injetáveis.

3. Descoberta tardia dos casos e doentes cronicados.

Nas formas crônicas as lesões histopatológicas são predominantemente produtivas e menos vascularizadas em confronto com as lesões exsudativas⁹, levando a concluir que a concentração das drogas nesses locais também seja variável, embora possam ser administradas em doses adequadas.

4. Existência de resistência bacteriana.

A resistência bacteriana às drogas constitui um sério obstáculo ao êxito do tratamento, embora a observação tenha demonstrado que o tratamento bem conduzido durante tempo prolongado, possa ser eficaz em grande número de casos, mesmo em portadores de amostras bacilares resistentes.

As formas de resistência podem existir naturalmente. Mesmo numa população bacilar "selvagem", que nunca tenha estado em contato com os medicamentos específicos, existe uma pequena porcentagem de bacilos naturalmente resistentes, variável para as diferentes drogas. São contudo, nutantes pouco numerosas. Calcula-se que para a estreptomomicina seja da ordem de um para um milhão e para a isoniazida de um para cem mil geneticamente resistentes.

Recebe o nome de primária quando ocorre em pacientes que não tomaram medicamentos anteriormente (VT), devida ao contágio de doentes bacilíferos portadores de bactérias resistentes às drogas.

Uma pesquisa realizada por Canetti e col.⁸ no período de 1962 a 1970, em 11.643 amostras de *M. Tuberculosis* provenientes de 70 Serviços Hospitalares da França, de doentes adultos, antes do tratamento, evidenciou a existência de resistência bacteriana primária nas seguintes proporções:

Para a estreptomomicina	—	7,6%
Para a isoniazida	—	4,3%
Para o PAS	—	1,7%

A resistência para uma só droga foi constatada em 6,8% dos casos, para duas drogas em 2,2% dos casos, e para as três drogas em 0,8% dos casos.

A resistência secundária é condicionada por uma quimioterapia incorreta, qual seja, a administração de uma só droga, a interrupção do tratamento, o emprego de doses insuficientes ou de medicamentos pouco ativos.

A resistência bacteriana não surge em decorrência de uma transformação dos bacilos sensíveis em bacilos resistentes, sob a ação dos medicamentos. Segundo o conceito geneticista, a resistência decorre de mutações espontâneas não influenciadas pela presença ou contato com a droga^{8, 19}. O mecanismo básico desse processo é desconhecido, mas não há evidência de que esse fato se deva a exposição de um determinado medicamento, pois ocorre também em populações bacilares que nunca estiveram em contato com o mesmo.

O aparecimento da resistência durante o tratamento representa apenas a multiplicação seletiva de mutantes resistentes que já existiam desde o início da infecção.

As drogas anti-bacterianas isoladamente não são eficazes contra todos os germes dos locais da infecção. Estudos "in vitro" demonstraram que quando o germe

é exposto à ação de duas ou mais drogas ao mesmo tempo, o aparecimento da resistência é praticamente nulo.

Quando a quimioterapia é feita sem promover ampla cobertura anti-bacilar,

durante um tempo prolongado, há maior risco de multiplicação de estirpes resistentes, reduzindo as possibilidades terapêuticas.

RSPU-B/249

BRÓLIO, R. — [Chemotherapy of tuberculosis.] *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 9: 71-85, 1975.

SUMMARY: A review of present knowledge on the treatment of Tuberculosis reveals as to how basic concepts on combination of drugs, prolonged treatment and continuity have evolved. It discloses the tendency towards adoption of new therapeutical schemes and the advantages of intermittent treatment, time reducing and the new concept denomination by which the word "continuity" doesn't necessarily mean "daily" but "with regularity" when medicines are given at regular intervals throughout the intermittent period. The basic principles of chemotherapy, the drugs at present being used as well as their efficacy, toxicity, doses and manner of administration are analysed. The criteria for choice of the best therapeutical scheme, continuity of treatment and main reasons for therapeutical failure are also reviewed.

UNITERMS: Tuberculosis. Chemotherapy. Drugs. Therapeutical schemes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALIGIERI, P. — Aspectos atuais da tuberculose na infância. *Clin. Geral*, 4:31-50, 1970.
2. BAYLISS, C.G. — Treatment of pulmonary tuberculosis. *Med. J. Aust.*, 2: 441-4, 1967.
3. BENALLEGUE, A. — Traitement de la tuberculose primaire patente chez l'enfant. *Rev. Santé publ.*, 8:61-6, 1967.
4. BETHLEM, N. & MAGARÃO, S. — A tuberculose na infância: princípios gerais. *Folha med.*, 68:623-8, 1974.
5. BRÓLIO, R. — El papel de la quimioterapia en el control de dos epidemias de tuberculosis en niños menores de tres años de edad en un albergó infantil del Municipio de São Paulo, Brasil, 1967 y 1969. [Apresentado ao 4.º Simpósio Internacional sobre Quimioterapia de la Tuberculosis, Mexico D.F., 1974; ao 8.º Congresso Panamericano de la Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio e ao 7.º Congresso Venezolano de Tisiología y Neumología, Caras, 1974].
6. BRÓLIO, R. — Quimioterapia intermitente da tuberculose pulmonar. [Apresentado à 1.ª Jornada Internacional de Pneumologia, Campos de Jordão, SP, Brasil, 1974].
7. BROOKS, S.M. et al. — A Pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculous patients on chemotherapy. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 108:799-804, 1973.
8. CANETTI, G. et al. — Trends in the prevalence of primary drug resistance in pulmonary tuberculosis in France from 1962 to 1970: a national survey. *Tubercle*, Edinb., 53:57-83, 1972.
9. CERTAIN, D.A. et al. — Estudo cintiográfico da perfusão sanguínea da Artéria Pulmonar na Tuberculose Pulmonar. *Rev. Ass. med. bras.*, 18: 389-96, 1972.

10. COMPARISON between high dialy dosage of isoniazid in divided doses and low daily dosage in a single dose in triple-drug Regimens by the Cooperative study unit on chemotherapy of tuberculosis of the National Sanatoria in Japan. *Tubercle*, Edinb., 49:170-9, 1968.
11. CONTROLLED clinical trial of daily and intermittent regimens of rifampicin plus ethambutol in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Tubercle*, Edinb., 55:1-27, 1974.
12. DICKINSON, J.M. & MITCHISON, D.A. — In vitro and in vivo studies to assess the suitability of antituberculous drugs for use in intermittent chemotherapy regimens. *Tubercle*, Edinb., 49(suppl):66-70, 1968.
13. FOX, W. — Advances in the treatment of respiratory tuberculosis. *Practitioner*, 205:502-13, 1970.
14. FOX, W. — General considerations in intermittent drug therapy of pulmonary tuberculosis. *Postgrad. med. J.*, 47:729-36, 1971.
15. GIOBBI, A. et al. — La terapia antimicotuberculosa intermittente della tubercolosi polmonare in regime ambulatorio. *Lotta c. Tuberc.*, 43:205-8, 1973.
16. GRUMBACH, F. — Le resultats experimentaux des traitements intermittents en tuberculose. *Lotta c. Tuberc.*, 43:199-204, 1973.
17. GUNNELS, J.J. et al. — Infectivity of sputum — Positive tuberculous patients on chemotherapy. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 109:323-30, 1974.
18. HAIZMANN, R. — Des experiences cliniques des antibiotiques et de la chimiotherapie dans la tuberculose pulmonaire. *Bull. Un. int. Tuberc.*, 29:2-48, 1959.
19. IBIAPINA, A. et al. — O problema da resistência bacteriana em tuberculose, em particular nos pacientes com bacilos resistentes a duas ou três drogas "standard". *Tisiol. e Pneumol.*, 4:5-37, 1959-61.
20. JOHNSTON, R.F. & WILDRICK, K.H. — The impact of chemotherapy on the care of patients with tuberculosis. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 109:636-64, 1974.
21. LAL, S. — Patients' preference of drugs in the treatment of tuberculosis. *Tubercle*, Edinb., 50:269-72, 1969.
22. LESTON, J.M. et al. — Tratamiento de la tuberculosis en la Argentina. Buenos Aires, Fundacion Rizzuto, 1973.
23. LIMA FILHO, M.T. de — Tratamento da Tuberculose da criança. *Pediat. mod.*, 4:31-9, 1970.
24. MAURI, A.C. — Quimioterapia da tuberculose. In: CORBETT, C.E. — *Farmacodinamica*. 3.^a ed. São Paulo. Ed. Artes Médicas, 1971. p. 797-9.
25. PASSOS FILHO, M.C. da R. — *Quimioterapia da tuberculose*. São Paulo. Divisão de Tisiologia e Pneumologia Sanitária do Instituto de Saúde, 1970.
26. QUEIROZ, R. de & RIOS, S. da C. — A quimioterapia atual da tuberculose pulmonar. *Ars Curandi*, 3:44-68, 1970.
27. ROSEMBERG, J. — Elementos fundamentais e normas gerais da quimioterapia da tuberculose. *Rev. bras. Med.*, 24:456-78, 1967.
28. TEIXEIRA, G.M. — Progressos recientes en la quimioterapia de la tuberculosis aplicables a los programas de salud pública. *Rev. argent. Tuberc.*, 34:21-33, 1973.
29. TUBERCULOSIS Chemotherapy Centre. Madras. *Tubercle*, Edinb., 49:114-21, 1968.
30. TUBERCULOSIS Chemotherapy Centre. Madras. A concurrent comparison of home and Sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bull. Wld. Hlth Org.*, 21:51-144, 1959.

Recebido para publicação em 26-12-74

Aprovado para publicação em 13-01-75