

Tomás Aiza Alvarez

**Prevalência da Resistência às Drogas do *Mycobacterium Tuberculosis*
Associada ao Tratamento Auto-Administrado Parcialmente Intermitente
Comparada ao Tratamento Diário**

Brasília, 2009

Tomás Aiza Alvarez

**Prevalência da Resistência às Drogas do *Mycobacterium Tuberculosis*
Associada ao Tratamento Auto-Administrado Parcialmente Intermitente
Comparada ao Tratamento Diário**

**Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde da Universidade de
Brasília como requisito parcial para a obtenção
do título de Doutor em Ciências da Saúde.**

ORIENTADOR: Dr. Carlos Alberto Assis Viegas
CO-ORIENTADOR :Dr. Marcelo Palmeira Rodrigues

Brasília, 2009

Tomás Aiza Alvarez

**Prevalência da Resistência às Drogas do *Mycobacterium Tuberculosis*
Associada ao Tratamento Auto-Administrado Parcialmente Intermitente
Comparada ao Tratamento Diário**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde, avaliada pela seguinte Comissão Acadêmica:

Orientador: Professor Doutor Carlos Alberto Assis Viegas.
Universidade de Brasília

Examinador: Professora Dra. Verônica Moreira Amado.
Universidade de Brasília.

Examinador: Professor Dr. Eduardo Gaio.
Universidade de Brasília

Examinador: Professor Dr. Elioenai Darneles Alves.
Universidade de Brasília

Examinador: Professor Emérito Dr. Paulo Tavares.
Universidade de Brasília

Dedico este trabalho a ‘Don Elias’ e ‘Doña Isabel’, meus queridos pais (*in memoriam*), a Rosicler, minha esposa, a Isabel, Antonio e Tomás, meus filhos, grandes motivos de vida, e aos meu netos, Beatriz e Pedro, pelos momentos agradáveis.

AGRADECIMENTOS

Ao professor e orientador Dr. Carlos Alberto Assis Viegas, que muito ajudou na conclusão deste trabalho, onde, em determinado momento, encontrava-me com dificuldades para sua conclusão.

Ao professor Emérito Dr. Paulo Tavares, pela oportunidade de trabalho mútuo e ensinamento dos caminhos a serem percorridos na vida acadêmica, no qual aprendi o significado e importância da fisiologia e o trabalho de laboratório.

À Rosicler, professora que em todos os momentos ensina, mostra e realiza o trabalho de servir ao próximo com humildade e dedicação, mostrando a importância de se aliar os conhecimentos técnico-científicos à arte de saber tratar o semelhante com respeito e carinho. Obrigado pela paciência, pela dedicação e pela alegria de ser minha cônjuge.

Aos meus pais, sempre incentivadores, e que certamente estão compartilhando este momento. Lembro-me deles com muita saudade.

Ao professor Dr. Marcelo Palmeira, co-orientador, com quem, em todos os momentos, contei com a atenção e a dedicação, auxiliando-me na conclusão deste trabalho, não medindo esforços para compartilhar os momentos de revisar os dados e o conteúdo aqui presentes.

A todos os pacientes portadores de tuberculose, principal alvo de estudo da presente Tese.

Aos colegas: Hilton Gonçalves Freire, Rosália M. de Santana, Mario Alberto Pessolani, Maria Cândida Mota de Assis, Maria de Fátima S. Mendes, Geralda, Allan E. Napoli, Allan K. Napoli, Patrícia M. dos Santos, Maria Bokel, Maristela dos R.L.Alves, Ana Lucia Viana e Francisco D. Vieira, muito obrigado por compartilhar o trabalho com os doentes de tuberculose.

A todos os profissionais que fazem parte da equipe do programa de controle de tuberculose do Distrito Federal.

A todas as pessoas não mencionadas que, direta ou indiretamente, possibilitaram a realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A resistência do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas se desenvolveu principalmente pela exposição aos diversos tratamentos, ao passo que se constituiu importante obstáculo à eficácia da terapêutica.

Objetivo: Comparar índices de resistência micobacteriana de pacientes com tuberculose entre uma comunidade submetida a tratamento parcialmente intermitente com outra a tratamento com tomadas diárias.

Método: Foram utilizados dados de 5138 pacientes com tuberculose pulmonar bacilífera em todo o Brasil, produzidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e analisados em dois grupos: a) Distrito Federal (DF), que pratica tratamento intermitente de três tomadas semanais após o primeiro mês diário; e b) Demais regiões brasileiras, cujo esquema é inteiramente diário. A resistência foi categorizada em primária ou adquirida, conforme a existência de tratamento anterior. O padrão de multi resistência envolvia isoniazida e rifampicina, simultaneamente, com ou sem outra droga, e o de mono resistência, quando apenas envolvia uma única droga.

Resultado: A prevalência da resistência primária como um todo obteve os índices de 9,2% para o Distrito Federal e 9,3% para o restante do Brasil ($p = 0,94$); enquanto a de mono resistência e multi resistência obtiveram os índices de 6,6% e 6,9% ($p = 0,89$); 1,0% e 1,2% ($p = 0,85$); respectivamente. No que se refere à resistência adquirida como um todo identificaram-se os índices de 15,8% para o Distrito Federal e 26,8% para o restante do Brasil ($p = 0,39$); os índices de mono resistência e multi resistência foram 5,3% e 13,7% ($p = 0,33$); 0,0% e 10,2% ($p = 0,16$); respectivamente.

Conclusão: Não houve diferença significativa entre os índices de resistência observados na comunidade usuária do esquema parcialmente intermitente e do esquema diário.

Palavras-chaves: Resistência a Medicamentos; Tuberculose; Terapia.

ABSTRACT

Background: Drug resistance relative to *Mycobacterium tuberculosis* is mainly due to the kind of treatment usually taken and is a problem to the therapy efficiency by itself.

Objective: Compare mycobacterial resistance to drugs between two communities, one that takes partially intermittent therapy, and another that takes it daily.

Methods: data from 5138 patients who had pulmonary tuberculosis with positive smear made by World Health Organization in Brazil were divided into two groups and analyzed. The first one was formed by the community who lives in Distrito Federal, where they use thrice weekly after one month of daily therapy. The second one was formed by the other regions of Brazil, where they use entirely daily therapy. The resistance was classified into primary or acquired as there was or not a history of past treatment. Multidrug resistance was only defined if at least both isoniazid and rifampin were involved.

Results: Primary resistance prevalence as a whole was 9.2% in Distrito Federal, and 9.3% in other regions of Brazil ($p = 0.94$) while single resistance (any drug) and multi drug resistance were 6.6% and 6.9% ($p = 0.89$), 1.0% and 1.2% ($p = 0.85$), respectively. In relation to acquired resistance prevalence, it was 15.8% in Distrito Federal, and 26.8% in other regions of Brazil ($p = 0.39$), while single acquired resistance (any drug) and multidrug resistance were 5.3% and 13.7% ($p = 0.33$), 0.0% and 10.2% ($p = 0.16$), respectively.

Conclusion: There wasn't any significant difference in resistance rates between people who has taken partially intermittent and daily therapy.

Keywords: Drug Resistance; Tuberculosis; Therapy

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SIDA/AIDS	- Síndrome de imunodeficiência adquirida
Ao	- Osteoarticular
BAAR	- Bacilo Álcool Ácido resistente
BK	- Bacilo de Koch
CNPS	- Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária
CT	- Tomografia computadorizada
DF	- Distrito Federal
DNA	- Ácido desoxiribonucleico
DOTS	- Directly Observed Treatment, Short-Course
E	- Etambutol
Et	- Etionamida
EUA	- Estados Unidos da América
Ga	- Ganglionar
H	- Isoniazida
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
LACEN	- Laboratório Central
Mi	- Miliar
MS	- Ministério da Saúde
Oc	- Ocular
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PAS	- Ácido Paraamino Salicílico
PCR	- Reação em cadeia de polimerase (“ <i>Polimerase Chain Reaction</i> ”)
PCTDF	- Programa de Controle de Tuberculose do Distrito Federal
Pl	- Pleural
PPD	- Prova tuberculínica (“ <i>Protein Purified Derivative</i> ”)
Pul	- Pulmonar
R	- Rifampicina
RHZ	- Rifampicina - Hidrazida-Pirazinamida
S	- Estreptomicina
TRADO	- Tratamento Diretamente Observado
Z	- Pirazinamida

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Prevalência da resistência primária por fármaco no Distrito Federal e no conjunto das demais regiões do Brasil.....	67
Gráfico 2 - Prevalência dos padrões de resistência primária no Distrito Federal e no conjunto das demais regiões do Brasil.....	67
Gráfico 3 - Prevalência da resistência adquirida por fármaco no Distrito Federal e no conjunto das demais regiões do Brasil.....	68
Gráfico 4 - Prevalência dos padrões de resistência adquirida no Distrito Federal e no conjunto das demais regiões do Brasil.....	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Esquemas de tratamento para TB utilizados no Brasil.....	47
Tabela 2 -	Esquemas de tratamento no Distrito Federal.....	48
Tabela 3 -	Doses dos medicamentos usados nos esquemas I, IR, II e III no DF.....	48
Tabela 4 -	Distribuição dos pacientes por sexo e faixa etária.....	65
Tabela 5 -	Frequência de pacientes estudados com sensibilidade aos fármacos testados ou com alguma resistência, conforme história de tratamento anterior.....	66
Tabela 6 -	Prevalência da resistência primária no Distrito Federal e no restante do Brasil.....	66
Tabela 7 -	Prevalência da resistência adquirida no Distrito Federal e no restante do Brasil.....	68
Tabela 8 -	Prevalência dos tipos de resistência em função da região brasileira.....	70

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
CAPÍTULO 1	13
REFERENCIAL TEÓRICO	13
1.1 História da tuberculose	13
<i>1.1.1 Etapa descritiva</i>	14
<i>1.1.2 Etapa anatomoclínica</i>	21
<i>1.1.3 Etapa biológica</i>	24
<i>1.1.4 Etapa terapêutica</i>	26
1.2 História dos primeiros tuberculostáticos	27
<i>1.2.1 A estreptomicina (S) e os estudiosos Waksman e Schatz</i>	28
<i>1.2.2 Ácido para-amino-salicílico (PAS) e Lehmann</i>	32
<i>1.2.3 A isoniazida (H) e Domagk</i>	34
<i>1.2.4 A pirazinamida (Z) e Kushner</i>	36
<i>1.2.5 A rifampicina e o Laboratório Lepetit de Milan</i>	36
<i>1.2.6 Etambutol e o laboratório Lederle</i>	37
1.3 O complexo Mycobacterium tuberculosis	37
1.4 Teorias da origem da resistência	40
<i>1.4.1 Conceito de resistência bacilar em tuberculose</i>	42
1.5 O tratamento da tuberculose	45
<i>1.5.1 Mecanismo de ação das drogas antituberculose, segundo Mitchison</i>	46
<i>1.5.2 Esquemas de tratamento para TB no Brasil e no Distrito Federal</i>	47
1.6 O Distrito Federal	49
<i>1.6.1 Breve história de Brasília</i>	49
1.7 Tuberculose no Distrito Federal	51
<i>1.7.1 Dados atuais do Distrito Federal: avaliação do PCT DF 2008</i>	55
1.8 Tratamentos intermitentes	55
CAPÍTULO 2	59
OBJETIVO	59
CAPÍTULO 3	60
MÉTODOS	60
CAPÍTULO 4	64
ANÁLISE ESTATÍSTICA	64

CAPÍTULO 5	65
RESULTADOS	65
CAPÍTULO 6	71
DISCUSSÃO	71
CONCLUSÃO	74
REFERÊNCIAS	75
APÊNDICES	82
Apêndice “A”	83
Ficha Epidemiológica	83
Apêndice “B”	84
Ficha Laboratorial.....	84

INTRODUÇÃO

O presente estudo deseja questionar por que é importante conhecer os níveis de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* às principais drogas antituberculosas?

A resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos medicamentos habitualmente utilizados se constitui em um importante obstáculo ao êxito da terapêutica, seja empregada em esquema diário ou intermitente.

Ainda hoje, a tuberculose exhibe prevalência desigual nos vários continentes, nos diferentes países, nos diferentes estados e até nos próprios bairros de uma cidade (DE PAULA, 1988).

A situação demográfica de um país continental, como o Brasil, por exemplo, apresenta situações epidemiológicas diferentes relacionadas diretamente com os fatores socioeconômicos e culturais das diferentes regiões. Assim, faz-se necessário conhecer as particularidades do bacilo de Koch em cada região no que se refere ao sucesso dos esquemas de tratamento utilizados, como no planejamento de novas drogas a serem utilizadas, o que torna necessário os estudos sempre atualizados para avaliar a população microbiana regional (KOPANOFF, 1978; OSSORIO, 1995; FIUZA, 2002).

A análise do comportamento da resistência do bacilo em uma comunidade é fundamental não só para avaliação do sucesso do esquema, mas também para o planejamento, para a escolha das drogas utilizadas e para comparação com os resultados de futuras pesquisas da resistência bacilar. Pelos custos e problemas técnicos, pode ser que em um futuro próximo, questione-se a necessidade da utilização do teste de sensibilidade aos tuberculotáticos como parte dos exames de rotina (FOX, 1978)

A tuberculose é uma doença de características marcadamente sociais e demográficas e, sua erradicação não será possível enquanto persistirem indicadores sociais de pobreza, exclusão social, crescimento populacional desordenado, desnutrição, acesso inadequado a serviços elementares de saúde e higiene e, especialmente, educação.

CAPÍTULO 1

REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 História da tuberculose

A tuberculose é uma doença infecto contagiosa crônica, que afeta o homem há milênios. A doença foi encontrada em esqueletos pré-históricos, pelo que pode ser considerada uma patologia da civilização humana. Esqueletos do período neolítico, de 5.000 a.C. encontrados na Alemanha, e múmias egípcias, de 3000a C., apresentavam características de tuberculose ósteo articular.

A tuberculose infecção e a tuberculose doença são as mais difundidas, com alta prevalência e alta mortalidade. Esta enfermidade está na Terra antes mesmo da própria existência humana. Se a raça humana está de 20.000a 30.000 anos neste planeta, é possível que a micobactéria descoberta em 1882, por Roberto Koch, já estivesse na terra muito antes desse período. É provável que seu precursor seja o *Mycobacterium bovis*, responsável pela tuberculose bovina. Provavelmente o homem das cavernas tenha sido infetado pelo consumo do leite contaminado e, com este fato, o *Mycobacterium bovis* teve sua transformação e evolução até as características do bacilo de Koch. MOORMAN em 1994 assinala que a primeira doença conhecida da humanidade é a tuberculose. Na América do Norte (EUA), estudando fósseis (época pleistocena), encontram no metacarpo de um bisão (búfalo americano) lesões sugestivas de tuberculose. Os fragmentos de DNA estudados por PCR, tentando determinar sua relação com os vários membros do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, não foram possíveis de identificação.

Hass e Hass em 1996 assinalaram que o *Mycobacterium tuberculosis* e o *Mycobacterium bovis* são capazes de produzir doença nos humanos. A via de infecção e o quadro clínico são diferentes. O *Mycobacterium bovis* é ligeiramente micro aerófilo e sua preferência é extra pulmonar.

Já o *Mycobacterium tuberculosis* é aeróbio, o que explica sua preferência pelos pulmões. Hass e Hass (1996) ainda sugeriram que os casos encontrados 1.000 anos a.C. comprometiam o *Mycobacterium bovis* como agente patógeno. O bacilo da tuberculose é considerado um bacilo jovem se comparado com a *Escherichia coli*.

A história da *tuberculose*, segundo Silva (1978), é descrita em quatro etapas a saber: a etapa descritiva, anátomo clínica, biológica e a terapêutica, podendo no momento atual, falar sobre a etapa molecular.

1.1.1 Etapa descritiva

Peças esqueléticas de múmias egípcias entre 8.000 e 5.000 anos a.C. apresentavam lesões características de tuberculose óssea, de localização vertebral, descritos por Sir Percival Pott, por isso hoje a tuberculose vertebral leva seu nome. Existem peças arqueológicas as quais foram encontradas quatro lesões semelhantes, onde identificaram bacilos álcool ácido resistentes no material colhido de um abscesso no músculo psoas de uma criança Inca a cerca de 900 anos a.C. antes da chegada dos espanhóis ao continente americano. (AYVAZIAN 1993). Com PCR, foi demonstrado que as lesões encontradas correspondiam ao bacilo, porém não foi possível identificar se eram a *Mycobacterium tuberculosis* ou a *Mycobacterium bovis* (ROSEMBERG 1999; MORELL 1994).

Os paleontólogos descreveram as deformações características da tuberculose em fósseis da fauna paleolítica e neolítica; Alguns desses fósseis correspondiam a animais que habitavam a Terra, antes do aparecimento do homem. Em documentos históricos, há descrições da ‘febre lenta consumidora’ em elefantes. Na literatura Hindu, 2.000 anos a.C., e na civilização do antigo Vale do Nilo, foi descrita a “*tisis*” no gado doméstico. E assim os patógenos da antiguidade, das cepas humanas, bovinas e aviárias puderam ter sua origem de um ancestral comum (AYVAZIAN 1993).

George Ebers, em 1873 no Egito descobriu um papiro de 1550a.C., aproximadamente, onde Heródoto chamava o povo de ‘saníssimo’ devido a seu sistema sanitário. Também ressaltava descrições correspondentes à “*consunción*” do pulmão, das adenopatias cervicais e de outras entidades.

O sacerdote de Ammon achou na tumba de Philoc, provas da existência de seqüelas tuberculosas em sua múmia, 100 anos a.C. Em outra múmia no cemitério de Tebas, observaram alterações ósseas atribuídas a tuberculose.

Ainda no Egito Antigo, Amenophis IV e sua esposa Nefertiti faleceram ambos de tuberculose ao redor do ano de 1300a.C. (ROSEMBERG 1999). Apesar dos egípcios conhecerem a tuberculose, sabe-se que agiram somente com os princípios gerais de higiene e

não através de uma ação direta sobre a doença. Porém, há evidências da existência de um enorme sanatório para tratar tuberculose no ano 1000a C.

Os Hindus faziam referência à consumpção. Esta descrição passou oralmente de geração em geração, até que os Vedas a escreveram. Drogas contra a tuberculose eram conhecidas pelos Hindus que, junto com a comercialização do algodão, chegaram ao Egito muito antes da época de Hipócrates. Muitas drogas gregas têm nomes em sânscrito e alguns remédios Hindus são mencionados na Bíblia, no Antigo Testamento. Os Hindus recomendavam leite, especialmente de mulheres lactentes, várias carnes e vegetais, bem como a importância de se evitar a fadiga.

A origem da doença, atribuída às alterações do humor, paralelamente assinalava algumas causas: debilidade congênita, fadiga excessiva, leitura de livros sagrados durante longos períodos de tempo, dores morais, jejuns prolongados, feridas no peito e gravidezes freqüentes, muitos deles hoje seriam os fatores predisponentes.

Os Hindus consideravam o diagnóstico e o prognóstico muito difíceis.

Lucrecio (aprox. 98-55a.C.), em sua obra “A Natureza das Coisas”, emite um conceito similar, afirmando que a *tisis*: “no início da doença é fácil de curar e difícil de reconhecer, porém quando avançada é fácil reconhecer e difícil de curar”. Esses conceitos médicos, transmitidos pelo poeta latino, chegaram até o Renascimento, onde Maquiavel (1469-1527), o político florentino, a formulou em termos idênticos. Ambos, não sendo médicos, tomaram isto da sociedade que freqüentavam, expressando a importância de se sinalizar claramente o valor do diagnóstico precoce e da incurabilidade, que persistiu por vários séculos. Recomendavam passeios a cavalo (para fortificar os músculos e o sangue), o sono e que uma pessoa com consumpção deveria viver em regiões de altitude elevada (DAVIES 2000).

Na literatura, o período brahmânico, desde 800a.C. até o ano 1000 de nossa era, foi escrito “Sharaka Sambita”, que passou a ser a fonte dos conhecimentos clínico-médicos. Existe a referência do uso de um medicamento derivado do pinheiro, rico em conteúdos oleosos e balsâmicos. Também foram formuladas algumas recomendações para os tísicos, aconselhando o clima de altitude e os passeios a cavalo. Talvez esta seja a primeira referência a climoterapia para esta doença. Onde foi comentado também que “Para conhecer as doenças do pulmão deve-se escutar atentamente com o ouvido os ruídos da respiração e as alterações da voz”, antecipando ao genial Laënnec com a ausculta pulmonar.

A ciência deve à medicina grega entendimento racional da doença. A interpretação desta como um fenômeno natural que apresenta causas naturais. A influência da mitologia grega iniciou-se com Asclépio, nascido de Apolo, médico dos Deuses e de Coronis. Educado pelo centauro Chiron (outro médico divino meio homem e meio cavalo, filho do titã Cronos e de Fílira) (uma das oceânides), grande sábio e amigo dos mortais que vivia entre eles numa gruta do monte Pélion, na Tessália, lhe ensinava medicina. Asclépio, médico, chega à categoria de semideus. Os homens construíram-lhe numerosos templos, sendo o mais famoso destes o de Epidauro de Argólica. Neste, os asclepiades realizavam atendimento médico e formavam correntes intelectuais. Formaram-se numerosas escolas médicas em Knido e Kos, e posteriormente em Crotono, baixo à influência de Pitágoras de Samos. Enquanto a escola de Knido se caracterizou por uma disciplina de casuística, a de Kos contribuiu mais eficientemente ao progresso médico, sobressaindo um nome, o de Hipócrates (460 - 377a.C.), gênio incomparável, que descreve a tuberculose como entidade definida e a considera como “a maior de todas as doenças, a mais difícil de curar e a que mais causa vítimas”.

Considerava Hipócrates que era devida a uma ulceração do pulmão, que se chegava por três caminhos: a *pulmonitis* aguda, que não se resolvia a hemorragia venosa do pulmão e a *pleuritis* aguda. Hipócrates afirmava que havia uma cura para a tuberculose, quando a mesma não estivesse muito avançada. Em seus aforismos, faz uma completa descrição dos sintomas e descreve os estertores e os atritos pleurais. Hipócrates compara a enfermidade aqui analisada com o atrito de uma correia de couro, e dizia: “Um tísico vem de outro tísico e adocece mais facilmente em certos temperamentos, como pituitosos, flegmáticos e imberbes ruivos de olhos brilhantes, carnes brandas e escápulas sobressalentes”. Assim, Hipócrates efetuou uma descrição minuciosa de um comprometimento pulmonar chamado *tisis* (que em termos literais significa “fundir ou derreter” ou “desperdiçar”) (ROSSMAN 1995), ocorrendo com maior frequência na primavera, piorando ainda mais no outono.

Aristóteles (384-322 a.C.), ao observar que os contatos mais próximos do paciente com *tisis* eram propensos a desenvolver a doença, sugeriu que era causada por alguma substância produtora que o doente exalava ao ar (ROSSMAN 1995).

Depois surgiram Galeno e o médico árabe, Avicena (Abu Ali Ibn-Sine, 980 - 1037), que no século XVII, no qual Davies (2000) encontrou escrito na obra “Canon da Ciência Médica” o fator hereditário, a maior frequência das hemoptises na primavera e a *tisis* das parturientes.

Entre os gregos, a luta contra a tuberculose é a luta contra a doença do indivíduo, originada pela discrasia. No tratamento, recomendava-se uma longa lista de medicamentos inclusive regimes alimentares, mudança de hábitos de vida, exercícios, repouso, massagens, etc.

No período do Império Romano, a medicina romana não consegue novas contribuições. No final do século I a.C. na época de Augusto (61a.C-14 d.C.), Marcus Vitruvius Pollio, em seu tratado de arquitetura, descreve a referência a planejamento de um micro clima ambiental, ressaltando alguns conselhos sobre o mais adequado e conveniente planejamento das casas para defender “a saúde dos sadios e melhora dos doentes com *tisis*”.

No início do cristianismo, diz Carlos Zurita (1964):

Recordemos que Jesus pertenceu ao povo judeu, no momento do máximo auge do bacilo da tuberculose, onde a coletividade era atacada pela doença, favorecida pelas circunstancias étnicas, povo mal nutrido, subjugado e assentados em terrenos pobres. Jesus respondia constitucionalmente a um tipo alto, emagrecido, por suas constantes peregrinações entre almas e terras secas. Cristo fez jejum no deserto 40 dias e 40 noites, na idade de máxima receptividade, além de todos os sofrimentos morais, que decididamente influenciam no aparecimento de qualquer doença. Assim sendo, é possível questionar: faleceu Jesus Cristo com uma insuficiência cardíaca? Sendo que esta ocasionou lhe um derrame pleural? Ou como comenta Vaccarezza 1981, ele sofreu uma tuberculose? Sem dúvida, este é um questionamento sem resposta.

Dentro do campo médico, é Celso (30-60 d.C.) que nos dá referências concretas, pelo menos exatas, que Hipócrates incluiu a tuberculose dentro das três formas de *tabes*, sendo que a terceira *tabes* é uma perigosíssima espécie que os gregos denominaram “*phthisis*” e descreve o “*phyma*” como tubérculo cutâneo.

Com Areteo de Capadocia (120-200 d.C.), contemporâneo dos imperadores Domiciano e Adriano, iniciou a escola eclética, à qual pertenceu Rufo de Éfeso, que descreveu de forma exata e verídica, a evolução progressiva da fase terminal da vida de um tísico, transcritas no “*Artis Medicae Principes*” (1517).

No que se refere ao tratamento, parece ser Caio Plínio Secundus (27-70 d.C.), mais conhecido como Plínio, o Velho, que deixou de lado todo tratamento de moda da época e aconselhou abertamente a climoterapia. Era costume na Roma Imperial enviar à Sicília e ao Egito os doentes de pulmão, pelo clima quente e seco e pelo repouso forçado da viagem de navio, único meio de chegar a esses lugares. Marco Tulio Cicerón (106-164), predisposto por herança paterna a *tisis*, realizou viagens à Grécia, à Ásia e a Rodas para restabelecer sua

saúde. No início da viagem apresentou tosse, emagrecimento e hemoptise, voltando curado de Roma após dois anos.

A personalidade destacada da época foi Cláudio Galeno de Pergamon (129-200a.C). Este considerava a *tisis* como uma úlcera (“*lkos*”) dos pulmões. Descreveu como *ulcus* de traquéia, laringe e intestino. Nascendo as concepções “*elkóticas*” da *tisis*, Cláudio Galeno de Pergamon descreveu como origem da *tisis* uma úlcera no pulmão, desconsiderando os conceitos de Hipócrates. A obra de Galeno, médico grego que praticou e escreveu em Roma, durante o século II d.C. a mesma permaneceu durante a Idade Média e o Renascimento. Ele acabou por descrever princípios de tratamento que não se modificaram durante os milênios seguintes: repouso, eliminação da tosse, emplastos sobre o tórax, adstringentes para a hemorragia (gargarejos de ácido tânico misturados com mel), ópio para a tosse violenta, e a dieta, fator de maior importância (ROSSMAN 1995).

Os intelectuais mais esclarecidos da época, contrários às idéias de Cláudio Galeno de Pergamon, responderam com veemência, e declararam luta aos conceitos fechados e dogmáticos dos mesmos, responderam com atos que mostraram atitudes como a de Paracelso (1493-1541), que queimou publicamente as obras de Galeno no mercado de Basileia.

Nesse longo período, o sinal dominante foi a observação, que contribui e enriqueceu os conhecimentos, sendo o principal objetivo, a individualização da tuberculose, separando-o dos quadros nosológicos semelhantes, identificando seus sintomas clínicos com as sutis diferenças que foram capazes de estabelecer, já que todos os seus saberes foram adquiridos através da observação ao lado da “*klinos*”, o leito do doente.

As palavras “*sosha*” (hindú), “*phythisis*” (grega) e “*consumption*” (latina) significam “secar”, e a palavra “*chaky oncay*” (quéchua), língua americana pré-colombiana do império Inca, que significa “doença secadora”, levaram todas elas, na sua semântica, à idéia de consumir-se, destacando o sintoma importante da doença: a caquexia. Entre 1480-1553, desde Galeno até Girolamo Frascatoro, observou-se uma profunda transformação religiosa do povo ocidental, onde o homem passou a considerar a natureza como algo guiado por um poder sobrenatural, perfeito e justo, voltando-se para Deus para pedir perdão e clemência, sendo a oração o tratamento eficaz, tendo a ajuda intermediada por santos, no qual se destacava Santa Agueda, a protetora do peito.

A tuberculose ganglionar da região cervical, a escrófula, chamada pelos ingleses de “*Kings Evil*”, era curada, segundo Shakespeare, por toque das mãos em uma cerimônia especial. Na França, o primeiro Rei que praticou o toque foi Roberto II, o Piedoso (970-1.031). Uma crônica escrita por Luis XVI (1.754-1.793) descreve o ato: “*Le Roy te touche, et Dieu te guérit*” (“Deus te sare, o Rei te toca”) (VACCAREZZA 1981). Seu antecessor, São Luís Rei de Francia (1214-1270), curava escrófulas da mesma maneira. Centenas de doentes o procuravam para cerimônia da cura. Sabe-se, por exemplo, que Felipe de Valois (1328-1350) tocou 1500 pessoas em um único dia.

Nessa época apareceram os primeiros hospitais, em meio aos hospícios onde ofereciam teto e alimento, cumprindo um dos preceitos do Cristianismo: a caridade, tal o chamado “*Hôtel Dieu*” de Lyon, construído em 542 por Chidelberto I, e seu famoso homônimo de Paris, criado por Sandro Lucy, Obispo da cidade em 652. Na Itália, o mais antigo é o de Siena, em 898, denominado *Sante Mari della Scala*. Com as epidemias do século XIV, os hospitais gerais mudam e aparecem os que se dedicam a atender uma única doença: para cegos, escrofulosos.

De todas as pestes e pragas que assolaram a Idade Média, nenhuma foi registrada como tuberculose. Porém, há descrições detalhadas da peste e da doença de Hansen. O certo é que não foi registrada a tuberculose como flagelo ou pandemia, nem tampouco como epidemia.

Em 1546, com a publicação do “*De Contagionis et Contagiosis Morbus*”, de Girolamo Fracastoro (1478-1553, médico escolar italiano), aparece aí o primeiro enunciado válido da contagiosidade da tuberculose, foi o que fez com que o governo proibisse a internação de doentes tísicos em hospitais gerais. Consideravam três formas de contágio: por contato direto, por utensílios e pelo o ar. Postulou-se a existência de “*seminaria*”, que considera partículas muito pequenas que existiriam fora do corpo por muitos anos, com poder de infecção.

Durante os séculos XVI e XVII a tuberculose foi a causa de 20% das mortes na Inglaterra. John Bunyan (pregador e escritor cristão), em 1689, comentou que a tuberculose era “o capitão de todos os homens da Morte” (MURRAY 1989). Nessa época, Francisco de la Boë (Sylvius, 1614-1672), na sua “*Ópera Médica*”, mencionou os tubérculos encontrados nas seções de anatomia dos pulmões e reconheceu as cavernas, descrevendo como sendo originadas por aglomeração de tubérculos, precisando de uma concepção unisista do polimorfismo lesional que posteriormente é afirmado por Laë nec.

Em 1689, Richard Morton (1637-1698), em seu livro “*Phthsiologia*”, tentou estudar seriamente a *tisis* e, em meados de 1803, um anatomopatólogo vienês, Rudolph A. Vetter, descreveu três variedades de *tisis*: uma inflamatória, que supura e deixa uma cavitação aberta no pulmão; outra a *tabes pulmonis*, onde o tubérculo determina uma pseudo supuração por um material parecido ao queijo; e uma terceira, a *tisis*, que compromete os gânglios. Durante esse período, não era clara a anatomia patológica da doença nem a etiologia. Aceitava-se o fator hereditário, admitindo o contágio. O tratamento da época eram exercícios, viagens, antiescorbúticos, amargos, álcalis e, em especial, o rabanete silvestre, e ainda uma lista longa de similares.

Em 1720, Bejamín Morton, em seu livro “*New Theory of Consumption*”, opinou que a *tisis* seria causada por invisíveis microrganismos como os descritos por Leuwenhoek em 1695. De certa forma, sendo uma simples intuição, sua opinião não deixou de ser uma profecia com 172 anos de antecedência.

Destacou-se também Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), que foi fundador da Anatomia Patológica. Morgagni além de professor de anatomia na Universidade de Pádua durante 56 anos.

Em 1745, o Magistrado de Sanidade de Florência, aconselhado pelo Colégio Médico Universitário, tendo Morgagni como um de seus membros, publicou uma resolução que “proíbe a exportação de objetos pertencentes a tísicos, que não tenham sido expurgadas”. Ainda se empregavam medidas como: areação correta, uso de cuspeiras, assim como o ato de ferver as roupas ou de pintar de branco as paredes. Em 1775, Veneza e o Reino de Nápoles por volta de 1778 adotaram ações similares.

Morgagni em 1761 descreve a *tisis* laríngea e o tubérculo. Com muita convicção, acredita na contagiosidade da doença e ausentava-se quando era possível das autópsias dos tísicos. Laënnec contagiou-se com a tuberculose na mesa de autópsias, falecendo com 45 anos de idade, apresentando uma lesão granulomatosa no dedo indicador da mão esquerda, após um corte acidental durante uma autópsia de um paciente com tuberculose.

Em 1761, Leopold von Auenbrugger (1722-1809) escreveu “*Inventum novum ex percussione thoracis humani ut signo abstrusos interni pectoris morbos detegendi*”. Observando como seu pai analisava os tonéis de vinho para reconhecer se estavam cheios ou vazios, decidiu aplicar a mesma técnica nos pacientes e cadáveres (Davies). Tal fato permaneceu praticamente ignorado apesar da tradução em 1773. Foi Jean Nicolas, Barão de

Corvisart des Marets, que difundiu em sua “*Cátedra de la Charité*” o método de percussão do tórax, o que levou ao descobrimento da ausculta pulmonar de Laënnec.

Em 1774 a Inglaterra iniciou a aplicação do sistema industrial em sua economia, e em 1789 aconteceu a Revolução Francesa com a tomada da Bastilha, quando foi iniciada a luta de classes e as reivindicações sociais.

Essa mudança social fez com que grandes contingentes de indivíduos infectados e doentes de tuberculose procurassem novos rumos, transformaram os locais de expansão econômica nos melhores lugares de dispersão da tuberculose.

Em 1791 foi fundado o *Royal Breathing Hospital*, em St. Margaret, Inglaterra, onde eram atendidos os pacientes com tuberculose. No século seguinte, foi observado que, em todos os povos da Europa, as taxas de mortalidade se elevaram tão rápido como a industrialização.

Em 1839, Johann Lukas Schönlein, professor de Medicina em Zurich, Suíça, reconheceu o tubérculo, como fator importante na doença e propôs, pela primeira vez, o nome de tuberculose. Em 1861, Oliver Wendell Holmes usou o nome de “peste branca”, para chamar a atenção sobre a ação devastadora da tuberculose em toda a sociedade (Rossman 1995).

1.1.2 Etapa anatomoclínica

O personagem importante deste período foi o médico francês Teophyle Hyacinthe René Laënnec (1781-1826), que se dedicou exclusivamente aos estudos da tuberculose e por ela morreu aos 45 anos de idade, deixando um compêndio de conhecimentos: “*Traité de l’Auscultación Medicate*”, onde descreveu um novo método semiológico - a ausculta pulmonar. Nesta obra, Laënnec descreveu de forma ordenada o quadro anatomopatológico da tuberculose, e o converteu em fundamento da fisiologia moderna.

O primeiro que usou o nome de “tubérculo”, foi Sylvius (1614-1672). Logo Matthew Baillie (1761-1823), em 1793, descreveu também o tubérculo, diferenciando o conglomerado destes e a casseificação. Gaspard Laurence Bayle (1774-1816), em “*Recherches sur la Phthisie Pulmonaire*”, obra publicada em 1810, relatou e admitiu seis classes de *tisis*. Seu mérito foi que o estudo da *tisis* foi fundamentado na anatomia patológica, mesmo tendo sido em condições etiológicas estranhas, não podendo identificar a unidade etiológica da doença.

Bayle faleceu aos 42 anos de idade. Seu aluno, Laënnec levou a correlação do método anatomoclínico às suas mais altas exigências, fato conseguido com ajuda de seu invento: o estetoscópio. Sua posição para a cura da tuberculose se resumiu na afirmação que fez: “A cura da tuberculose pela natureza é possível, mas ainda não é possível pela medicina”. Os médicos contemporâneos de sua época questionavam e manifestavam que isso era uma verdade desapontadora, que por sinal respondia com elevado critério científico: “Não se trata de saber se isto é triste, interessa saber se isto é verdade”.

O século XIX relacionou a tuberculose com um sentido peculiar de romance. Numerosos artistas, escritores, poetas, músicos sofreram de tuberculose, ao qual se atribuía uma espécie de distinção a palidez causada pela doença e, em parte, pelos ditames dos conceitos de moda e beleza da época. Os pintores romantizaram as heroínas astênicas, pálidas e etéreas. Em óperas como “*A Boheme*”, se celebra a tragédia da morte prematura por consumpção. Os escritores descreviam a “*spes phtysica*”, um estado de excitação psíquica que permitia as vítimas da tuberculose suportar a carga da tuberculose com otimismo, valorizando o gênio (ROSSMAN 1995).

Em 1841 foi fundada em Davos, na Suíça, por Ruedi, uma clínica para crianças com tuberculose. Em 1853, Piernat divulgou, com base nas suas observações, a cura de aeração. O que posteriormente terminou por chamar-se de regime higiênico-dietético, encontrando em Brehmen, um entusiasmado realizador, que fundou na alta Silesia o primeiro sanatório para tuberculosos em Goesberdorf, em 1854.

Em 1835, Sir. James Clark, em seu livro “*A Traitise on Pulmonary Compsumption comprehending na inquiry into causes, nature, prevention and treatment of tuberculoses and scrofulous diseases in general*”, reuniu as antigas e esquecidas palavras de Hipócrates, de Fracastoro e o pensamento de leis precursoras da república italiana do Renascimento, esclarecendo as medidas profiláticas e higiênicas, baseado na forte transmissibilidade da doença. Clark considerou a tuberculose dos animais e passou a propor que nas escolas se ensinasse ginásticas e práticas desportivas.

Em 1865, o professor de Val de Grace, J. A. Villemin (1827-1892), tratou sobre a transmissibilidade da tuberculose apresentando comunicação fundamentada sobre bases irrefutáveis. Os estúdios de Villemin consistiam em inocular escarro de doentes ou fragmentos de tecido contendo tubérculos de pulmões ou outros órgãos de seres humanos a animais ou de animais a outros animais, obtendo o desenvolvimento da doença no animal

inoculado, fortalecendo assim, a unidade proclamada por Laënnec, descobrindo-se o agente etiológico.

Com o decorrer da história da humanidade, faz-se importante saber: Quando a tuberculose entrou na América? A tuberculose entrou no nosso continente antes da época colonial? Há aproximadamente 1.000 anos foi descoberto em uma múmia peruana, tuberculose.

Daniel (2000) comenta que os primitivos habitantes da América deviam ter chegado ao continente quando a Ásia estava unida a América pelo estreito de Bering, que ainda estava acima do nível do mar. O povo que descobriu esta passagem foram mesetas da Ásia Central que chegaram por barcos e botes até a costa do oceano pacífico. Estes eram caçadores e não tinham animais domésticos.

A tuberculose estava muito difundida na Europa na era neolítica, mas existem poucas evidências da presença da tuberculose na Ásia quando da imigração dos antepassados indígenas. Desde a Índia e a China, existem citações literárias sobre a tuberculose, mas não há espécimes arqueológicas.

Daniel (2000) afirma que é provável que a tuberculose tenha chegado à América com as primeiras migrações, e não com as últimas. Assim, a tuberculose permaneceu em pequenos grupos de nativos (entre 180 a 400 pessoas) onde o patógeno pôde sobreviver. Em grupos menores, os estudos afirmam que o patógeno ou o hospedeiro não sobreviveram. Deste modo, a tuberculose era uma doença geograficamente dispersa que desenvolvia-se nos grupos só esporadicamente, tornando-se epidêmica quando o homem assentou-se em comunidades maiores. Em torno do ano 1500 é que a tuberculose tornou-se epidêmica. E o provável agente era o *Mycobacterium bovis* ou o *Mycobacterium tuberculosis*.

Alguns autores afirmaram que o bacilo dos animais acometeu o homem e, posteriormente, se modificou até o que é atualmente o bacilo humano. Nos indígenas americanos, os únicos animais domesticados eram: o cão e a cobaia (coelho da Índia). Os quéchuas também tinham domesticado as lhamas. O gado foi introduzido pelos espanhóis, na época da conquista. Os coelhos da Índia não são bons receptores do *Mycobacterium bovis* e o mesmo acontece com os camelídeos (lhamas). Estes foram separados de outros camélidos nos tempos de Gondwana, há mais de 150 milhões de anos. Por isso, Daniel (2000) não acredita que a tuberculose bovina tenha sido antecessora, e considerou que a primeira tuberculose no continente americano foi produzida pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

1.1.3 Etapa biológica

Roberto Koch (1843-1910), em 1882, descobriu o agente etiológico (*Mycobacterium tuberculosis*) e, em 1891, desenvolveu a tuberculina, nome que foi dado por conselho de seu discípulo, Von Budjwid, o que permitiu a Clemens von Pirquet (1874-1929), em 1907, iniciar os estudos com a tuberculina, com as modificações posteriores de Charles Mantoux (1879-1929), método intradérmico.

Este período teve como antecedentes importantes o conhecimento da contagiosidade da tuberculose obtido por Villemin em 1865, e o descobrimento dos Raios-X por Röntgen (1845-1923), em 1895, com sua aplicação no diagnóstico.

A descoberta do bacilo da tuberculose foi anunciada por Koch à Sociedade de Fisiologia de Berlim, em 24 de março de 1882, sendo este dia comemorado como o Dia Mundial da Tuberculose. Nesta data, Koch concluiu sua apresentação: “De hoje em diante não teremos mais a nossa frente uma coisa vaga e indeterminada, estamos na presença de parasita visível e tangível. Cresce no homem, é de onde vem a infecção e, uma das responsáveis seguramente é a expectoração. A luta antituberculose será uma realidade”.

Koch isolou o bacilo da tuberculose, inoculando-o em animais de experimentação, reproduzindo a doença. Quando reinoculava em outros animais, voltava a obter a doença. Os postulados de Koch serviram a numerosos pesquisadores como modelo de estudos de doenças infecciosas. Virchow, que estava presente na apresentação de Koch, permaneceu em silêncio observando com muita atenção.

Koch acreditava que a tuberculose pulmonar e a escrófula eram doenças diferentes, e assim acreditou até o fim de seus dias. Koch não percebeu que as cepas humanas e bovinas eram diferentes. No final do século XIX, Theobald Smith, nos EUA, ressaltou a diferenciação. Koch mostrou também as células gigantes, o granuloma tuberculoso e os bacilos intracelulares. Foi neste período que se iniciou a luta contra o agente. Como existia uma grande carência de medicamentos que pudessem atuar no hospede, todos os esforços são voltados para esterilizar as secreções, utilizando todo tipo de produtos no escarro e em todos os elementos de contato com os doentes.

As internações dos pacientes eram em função de curar, de isolar e evitar a disseminação. Na tentativa da cura biológica da tuberculose, foi apresentado um produto chamado ‘linfa de Koch’, que não teve êxito, sendo um estrondoso fracasso. Em 1882, Carlos Forlanini (1847-1918), médico italiano, desenvolveu um método de cura baseado no colapso

do pulmão doente. O pneumotórax artificial como tratamento foi iniciado em 1888, sendo posteriormente feito em outros países.

Estudos clínico-patológicos continuaram no século XIX e XX, apresentando notáveis conclusões nos estudos, comparando e correlacionando com as imagens radiológicas que iam obtendo. Os trabalhos de Parrot, Kuss e Ghon esclareceram as características da infecção primária e pós-primária, bem como apóiam a teoria de que maioria das infecções era por via inalatória.

A patogenia da tuberculose disseminada foi demonstrada por Carl Weigert em 1882, assim como a patogenia da tuberculose laríngea e intestinal, muito comuns na época pré-antibiótica e da disseminação broncogênica.

Ranke, em 1917, na tentativa de esclarecer a evolução da tuberculose, descreveu três estados evolutivos: o primário, que corresponde a primo infecção tuberculosa; o secundário, que corresponde à disseminação hematogênica; e o terciário, a tuberculose dos adultos. Tal descrição acabou por criar uma verdadeira polêmica nos conceitos de tuberculose “endógena” ou “exógena” das infecções. Um esquema simplificado dos dados serviu para muitos estudantes e médicos reconhecerem a doença.

Em 1887, em Edimburgo, Sir Robert Phillips funda o Dispensário Anti tuberculoso, foi a primeira entidade de luta anti tuberculosa. Posteriormente, criou um hospital para ‘casos iniciais’ e logo outro para casos ‘avançados’. Também fundou uma colônia agrícola para convalescentes. Estas ‘fundações hospitalares’ foram conhecidas pelos tisiólogos como “Esquema de Edimburgo”, dando aos doentes uma internação de acordo com grau de evolução da doença.

O conceito de transmissibilidade da tuberculose tomou força com os estudos de Flügge, no final do século XIX. Este estudioso afirmou que gotinhas de saliva eram as responsáveis pela infecção, ao permanecerem no ar por certo tempo. O trabalho de Cornet também colaborou para que a luta antituberculose fosse à desinfecção. Velas de sulfuro eram utilizadas nas habitações dos pacientes que faleciam.

Em 1930, Wells experimentou em animais de experimentação diferentes concentrações de gotas de saliva, demonstrando que não são as partículas úmidas as mais usuais de transmissão. Estas perdem seu conteúdo em umidade (evaporando o líquido das gotas de fluge), formando uma partícula seca que permanece cintilando livremente durante longo tempo, chamadas de “*droplet nuclei*” ou núcleo de Wells. Foi observado que, como

eram pesadas, caíam no solo e secavam onde os germes morriam. As observações de Loudon e Roberts afirmavam que os “*droplet nuclei*” produzidos por um golpe de tosse permaneciam no ar mais de 30 minutos; se aspiradas, essas partículas podiam chegar até os alvéolos iniciando uma infecção primária. Riley demonstrou como essas partículas podem ser transportadas a longas distancias, produzindo mini epidemias, por exemplo, em porta aviões ou aviões de rotas comerciais (DAVIES 2000).

A Conferência Internacional de Tuberculose, reunida em Berlin em 1902, elegeu a dupla Cruz de Lorena como seu emblema.

A União Internacional contra a Tuberculose e depois a das Doenças Respiratórias é fundada em 1920. A União Latino-Americana de Sociedades de Tisiologia, e depois das doenças Respiratórias iniciaram seus trabalhos em 1933.

1.1.4 Etapa terapêutica

Com o desenvolvimento da colapso terapia médica por meio do pneumotórax artificial proposto por Forlanini e modificado por Dumarest, para fazê-lo hipotenso e combinado com o repouso preconizado por Brehmer (1859) e a cura sanatorial, iniciou-se a etapa terapêutica dos estudos sobre a tuberculose.

Com a descoberta dos Raios-X por Wilhem Röntgen, inicia-se a busca de casos em forma ativa por cadastros radiológicos abreugráficos com técnica de fluoroscopia (1936) de Manuel de Abreu .

Calmette (1863-1933), em 1901, fundou em Lille, França, um dispensário realizando tarefa permanente de educação higiênica, vigilância sanitária e de inquérito social, chamado de “*Preventorio Emile Roux*”. Desde este posto, Calmette se convenceu que era mais importante frear a propagação da doença. O cuidado com o doente viria depois. Deste modo, nasce a idéia da vacinação.

Em 1908 iniciou as culturas do bacilo de Koch em batata glicerinada biliada, com a colaboração de um veterinário, Camille Guerin (1872-1961). Logo após 230 repassagens, conseguiu-se um bacilo inofensivo, com estabilidade completa e com capacidade antigênica.

Em 1921 termina a preparação da nova vacina antituberculosa, que leva o nome de vacina BCG (Bacilo de Calmette-Guerin), que foi aplicado pela primeira vez no ser humano por Weill-Halle.

O desenvolvimento dos antibióticos foi iniciado por Sir Alexander Fleming (1881-1955), que descobriu a penicilina, possibilitando que Selman Waksman (1888-1973), junto a Albert Schatz descobrissem a estreptomicina (1943), o primeiro antibiótico específico para destruir o bacilo de Koch. Posteriormente, Jorgen Lehman descobriu o ácido para-aminosalicílico (PAS), com a colaboração de Karl Gustav Rosdahl e diversos outros grupos de investigadores de três companhias farmacêuticas diferentes: a Squibb Hoffman, a Roche (nos EUA), e a Bayer, da Alemanha, que concluíram um produto de síntese, achado por Meyer e Mally em 1912, possuindo enorme ação bactericida sobre o bacilo da tuberculose.

Junto ao êxito curativo com os novos medicamentos anti tuberculose mudou-se a conduta terapêutica, abandonando o pneumotórax artificial terapêutico e dando início ao tratamento cirúrgico, especialmente com colapsos cirúrgicos e exereses segmentárias, lobulares, pulmonares ou pleuro pulmonares, que rapidamente ficaram em desuso pela incorporação de novas drogas anti tuberculose.

Realizaram numerosos ensaios terapêuticos com associações de medicamentos, com diferentes tempos de duração e diferentes formas de administração, conseguindo achar esquemas terapêuticos de alta eficácia, que levariam seriamente à possibilidade de lograr o controle da tuberculose, o que poderia levar à erradicação.

Em 1981, com a nova epidemia de alcance mundial, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana leva a um aumento da tuberculose em todas as regiões do mundo, originando séria preocupação, o que leva a rever os objetivos para essa nova situação.

No século XX conta com nomes importantes, como o bacteriólogo Georges Canetti, o clínico Wallace Fox, o sanitarista Karl Styblo e o benfeitor Annike Rouillon.

Mesmo com todos os conhecimentos e estudos até então realizados, ainda se está muito longe da completa erradicação da tuberculose.

1.2 História dos primeiros tuberculostáticos

Em 1940, foi comprovado pela primeira vez o efeito bacteriostático das sulfonamidas em cobaias infectadas com bacilos da tuberculose. Foi nessa ocasião que descobriram que um agente quimioterápico (glucosulfona sódica, um derivado da dapsona) poderia deter a progressão da tuberculose, que até esse momento era letal para as cobaias. No homem, seu

efeito foi decepcionante para a tuberculose, porém muito eficaz para o tratamento da hanseníase (OMS, 1997).

Após a descoberta da penicilina em 1941, muitos cientistas se perguntavam sobre a possível existência, na natureza, de microrganismos produtores de substâncias que pudessem ter ação bactericida não apenas contra as infecções por gram-positivos, mas também contra outras infecções como a tuberculose, bruceloses e as sepsis por gram-negativos. Alguns investigadores tinham já optado por uma via mais racional, partindo de hipóteses teóricas, procurando confirmar experimentalmente. Quase todos estavam ligados à microbiologia do solo, como é o caso do francês René Dubos que, tendo emigrado para os EUA, começou por trabalhar com Seldam Waksman antes de se transferir para a Fundação Rockefeller em 1927. Dubos estava convencido de que no solo existia uma permanente competição entre microrganismos de tal maneira que, alguns deles produziriam substâncias químicas capazes de destruir as estruturas de outros com quem partilhavam o mesmo meio biológico.

A tuberculose era uma doença com elevada mortalidade, para a qual não existiam soluções terapêuticas eficazes. Os clínicos e bacteriologistas que conheciam de perto os efeitos devastadores da doença estavam ansiosos pela descoberta de substâncias capazes de destruir o bacilo no organismo do hospedeiro, com um mínimo de efeitos tóxicos. O resultado do trabalho científico então desenvolvido traduziu-se no aparecimento, em cerca de oito anos, dos 3 primeiros tuberculostáticos: a estreptomina (1944), o PAS (1946) e a isoniazida (1952) (TOMAN, 2004).

1.2.1 A estreptomina (S) e os estudiosos Waksman e Schatz

Nascido na cidade ucraniana de Novaia-Priluka, Zolman Waksman emigrou para os EUA em 1910. Com 22 anos, foi candidato a uma vaga no Departamento de Agricultura da Universidade de Rutgers, em Brunswick (New Jersey), onde foi entrevistado e contratado como professor de “microbiologia do solo”. Waskman licenciou-se em 1915, mudou seu nome de “Zolman” para “Selman” e naturalizou-se americano. No ano seguinte defendeu tese de mestrado e passou a trabalhar no Departamento de Agricultura de Washington. Fazendo doutorado em bioquímica na Universidade de Berkeley, voltou a Rutgers para ensinar “microbiologia do solo”.

Com grande experiência nas técnicas da bacteriologia e dos processos químicos subjacentes à biologia das bactérias, Waksman ficou fascinado com a enorme variedade de microrganismos presentes numa simples amostra de solo. Muitos desses microrganismos, desconhecidos até então, possuíam características que os situavam entre os fungos e as bactérias: eram os *Actinomyces*.

Em 1937, Waksman publicou um livro volumoso intitulado “*Principles of Soil Microbiology*”, considerado uma autoridade mundial na sua especialidade, atraindo a Rutgers jovens investigadores dos EUA e da Europa, dentre os quais, como já foi referido, André Dubos (HINSHAW; FELDMAN, 1945). Waksman não tinha formação médica e o seu departamento não contava habitualmente com investigadores médicos. Talvez isto explique o estudo das bactérias nos seus aspectos biológicos e não como causadoras de doenças. Em um trabalho realizado por um colaborador seu a pedido da Sociedade Americana de Tuberculose e publicado em 1934, revelou-se que o bacilo de Koch era destruído quando se adicionavam fungos do solo e que isto era particularmente evidente nos solos adubados. A verdade é que nem a Sociedade que patrocinara o trabalho, nem Waksman, nem Dubos, que certamente conhecia esses resultados, deram seguimento a uma investigação que mais tarde se revelou crucial.

Em 1939, Waksman deu um novo rumo às suas pesquisas. A descoberta da gramicida feita por Dubos, levou-o a procurar substâncias produzidas por microrganismos do solo que pudessem ter utilização terapêutica. A partir de um actinomicete, isolou a droga, a qual chamou actinomicina, com forte ação anti bacteriana, mas que foi abandonada por ser altamente tóxica. A seguir, descobriu-se a estreptotricina, extraída do *Streptomyces lavendulae*, que era ativa contra gram-positivo e gram-negativo, mas cujos efeitos renais tardios tornavam impossível a sua utilização no homem.

Em Junho de 1943, Waksman foi procurado por Albert Schatz, que tinha sido seu aluno em Rutgers e que pretendia defender uma tese sobre microbiologia do solo. Waksman propôs-lhe um doutorado para pesquisar antibióticos ativos contra as bactérias gram-negativas e contra as micobactérias. Schatz aceitou a sugestão. Enviou à Universidade uma proposta de tese de doutorado. Apenas com 23 anos, Schatz retomou, em junho de 1943, as pesquisas que estavam em curso em Rutgers, mas orientou-as exclusivamente para os actinomicetes (HINSHAW; FELDMAN, 1946).

O seu objetivo era pesquisar o poder inibitório do *actinomices* sobre o crescimento das bactérias patogênicas. Seleccionava *actinomices* provenientes de diversos solos e semeava num sulco ao longo do diâmetro das placas de cultura. Passado período de tempo variável, semeava as bactérias que pretendia testar, em sulcos perpendiculares à da cultura do *actinomices* e observava depois se havia ou não uma zona de inibição no crescimento das colônias. No terceiro mês, repetiu essa experiência com colônias de *Streptomices griseus*. Verificou um efeito inibidor em relação não apenas às bactérias patogênicas gram-positivas, como também em relação às bactérias gram-negativas.

Schatz concluiu que esse efeito deveria resultar da ação de uma substância a que foi dado o nome de estreptomicina. Repetiu a experiência com o bacilo de Koch e verificou que o novo antibiótico revelava igualmente um forte efeito inibidor em relação ao bacilo. Comunicou esses resultados a Waksman, que os recebeu com alguma reserva e bastante incômodo ao perceber que seu jovem assistente, em pouco mais de três meses, conseguira aquilo que ele procurava há vários anos: uma substância ativa contra o bacilo de Koch.

Nessa ocasião, Waksman tinha sido procurado por William Feldman e Horton Corwin Hinshaw, que já haviam testado os derivados da sulfanamida no tratamento da tuberculose. Feldman vinha oferecer a experiência que acumulara nos ensaios da *Mayo Clinic*, propondo-se avaliar a eficácia de novos antibióticos que revelassem atividade contra a tuberculose.

Só um mês depois da visita de Feldman foi publicado o artigo: “*Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram positive and Gram-negative bacteria*” (SHATZ, 1944), assinado por Albert Schatz e Seldam Waksman. Nem no título e nem no texto do artigo havia qualquer referência à tuberculose. Contudo, numa tábua de resultados, estavam incluídas as palavras *Mycobacterium Tuberculosis* acompanhadas de dados que mostravam o efeito bacteriostático da estreptomicina em relação ao bacilo de Koch. Foi quando Feldman e Hinshaw foram convidados por Waksman para um ensaio cooperativo. O primeiro ensaio teve início em 27 de abril de 1944 com apenas 10gramas de estreptomicina. Estas foram divididas em lotes, para serem administradas a quatro cobaias infectadas com tuberculose (FELDMAN, 1944). Após 55 dias, a quantidade de estreptomicina tinha-se esgotado, mas as autópsias dos animais revelaram que as lesões tuberculosas estavam curadas, enquanto que em oito cobaias de um grupo controle haviam lesões disseminadas e com caráter necrótico. A estreptomicina parecia não ter provocado efeitos secundários significativos em nenhum dos animais tratados. Perante o extraordinário resultado, Feldman e Hinshaw queriam continuar as experiências, mas a quantidade de estreptomicina produzida

estava muito além das possibilidades no modesto laboratório de Schatz. Foi então feito um contato com a *Merck & Co.* Após difíceis negociações, o próprio diretor, George Merck, garantiu sua participação no projeto. As experiências em outros grupos de cobaias prosseguiram e os resultados foram semelhantes aos verificados anteriormente.

Demonstrado o efeito inibidor da estreptomicina sobre o bacilo de Koch, justificou-se avançar rapidamente para os ensaios em tuberculose humana. Os dois primeiros doentes faleceram: um deles encontrava-se em fase terminal; o outro foi acometido por embolia pulmonar. Apesar de tudo, a melhoria verificada durante a administração da estreptomicina tinha sido fortemente sugestiva em relação ao efeito terapêutico favorável.

Os dois casos seguintes revelaram resultados surpreendentes. No primeiro caso, onde uma jovem de 21 anos com tuberculose pulmonar grave já tinha sido submetido a toracoplastia, o uso da estreptomicina, entre novembro de 1944 a abril de 1945, mesmo com muitas interrupções por falta de fornecimento de droga, conduziu a uma acentuada melhoria clínica. É certo que as baciloscopias se mantiveram positivas, mas mesmo assim foi possível fazer a ressecção cirúrgica da lesão residual e a doente retornou a sua vida ativa, casou e teve três filhos.

No segundo caso, uma criança de um ano de idade que sofria de meningite tuberculosa, a administração intramuscular e intratecal de estreptomicina iria conduzir à cura completa após ano de tratamento. Esse foi o primeiro de uma série de casos que ficaram conhecidos pelo nome de “*streptomycin babies*”.

Em setembro de 1945, Feldman e Hinshaw publicaram a primeira série de 34 doentes tuberculosos tratados com estreptomicina (HINSHAW, 1945). Em 1946, uma outra série com 75 doentes revelou um fato surpreendente: a melhoria clínica de quatro casos de tuberculose miliar com meningite (HINSHAW, 1946). Os resultados eram, sem dúvida, animadores, mas não bastavam para demonstrar a eficácia do novo medicamento. A avaliação dos resultados terapêuticos exigia aplicação de metodologias rigorosas.

O governo britânico solicitou realizar um ensaio clínico sobre o efeito da estreptomicina na tuberculose pulmonar sob orientação de Austin Bradford Hill, professor de estatística. Esse ensaio constituiu um marco decisivo na história da investigação clínica (MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION. BMJ, 1948). Tratava-se de um estudo comparativo cujas condições de inclusão eram as seguintes: doentes com idades entre os 15 e 25 anos, presença de lesões pulmonares bilaterais recentes, baciloscopias positivas e

ausência da indicação de colapsoterapia. Formaram-se dois grupos relativamente homogêneos: um tratado com repouso e o outro com repouso e estreptomicina, sendo pela primeira vez, a distribuição randomizada dos doentes. Um lote de 50 quilos da produção americana foi cedido ao governo inglês. Os resultados ao final de seis meses demonstraram pela primeira vez, a eficácia da estreptomicina no tratamento das lesões pulmonares tuberculosas. Assim, três anos depois, a forma como o ensaio tinha sido desenhado permitiu a reavaliação dos resultados. Foi então que surgiu aquilo que alguns já suspeitavam: ao fim desse período, a mortalidade dos doentes tratados com estreptomicina e repouso era praticamente igual à do grupo tratado apenas com repouso. Esses dados vinham revelar que no decurso da terapêutica longa, o bacilo de Koch ia adquirindo resistências ao antibiótico.

Não parecia haver dúvidas de que a descoberta da estreptomicina tinha sido o primeiro avanço importante na história do tratamento da tuberculose. Mas, o aparecimento de resistências criaria uma sensação de frustração; seria necessário esperar algum tempo até que estas dificuldades fossem solucionadas e permitissem vencer a difícil batalha travada contra o bacilo de Koch.

Em Portugal, no início de 1948, um grupo de tisiologistas da Estância Sanatorial do Caramulo, liderados por Manuel Tapia, publicou a descrição clínica e radiológica de uma primeira série de 27 tuberculosos tratados com estreptomicina no decurso de 1947 (TAPIA, 1948). A esta, seguiu alguns meses mais tarde, uma outra série de 200 casos (TAPIA, 1947). Neste contexto, é oportuno assinalar que (LEHHMANN, 1946) há conclusões muito semelhantes às de Feldman e Hirshaw, mostrando de forma clara a eficácia da estreptomicina na tuberculose, mas com uma série de limitações e dúvidas.

1.2.2 Ácido para-amino-salicílico (PAS) e Lehmann

Jorgen Lehmann nasceu em 1898 em Copenhague-Dinamarca, licenciou-se em medicina na Universidade de Lund, onde, em 1929, defendeu uma tese sobre um tema relacionado com a química das enzimas. Depois de fazer um estágio de 18 meses na Fundação Rockefeller, regressou à Dinamarca para ocupar o lugar de professor de bioquímica da Universidade de Aarhus.

A descoberta do PAS começou quando Frederick Bernhrein, farmacologista e bioquímico da universidade de Durham enviou um artigo de uma página intitulado “O efeito do salicilato na captação de oxigênio pelo bacilo tuberculoso”, no qual parecia demonstrado que a aspirina não só era utilizada pelo bacilo de Koch, como possuía uma ação estimulante do seu metabolismo. Lehmann não tardou a colocar a si próprio as perguntas que se impunham: a solução para a cura da tuberculose estaria numa substância tão corriqueira e modesta como a aspirina? Alterações introduzidas na molécula de aspirina poderiam ter um efeito bloqueador sobre o metabolismo do bacilo? (HINSHAW, 1950). Em março de 1943, Lehmann propôs ao laboratório Ferrosan a fabricação do sal paramino da aspirina que, pensava ele, poderia possuir um efeito antituberculose. Fato curioso é que esta idéia não resultava de nenhum trabalho experimental. Baseava-se apenas numa dedução brilhante e num raciocínio aparentemente simples: se a sulfonamida possuía um grupo amina ligado ao carbono na posição para aparentemente responsável pela sua ação bacteriostática, à introdução do radical amino ligado igualmente ao carbono na posição da molécula de aspirina poderia ter um efeito semelhante. Nasceu assim a idéia do ácido para-aminosalicílico (PAS). Lehmann, então, destacou-se como um químico brilhante. Karl Rosdahl, em dezembro de 1943, conseguiu produzir as primeiras 13 gramas.

Em janeiro de 1944 foram realizados os primeiros testes *in vitro* que revelavam um nítido efeito inibitório do PAS sobre o crescimento das colônias de bacilo de Koch. Os testes de toxicidade feitos em ratos e em cobaias permitiram verificar que o medicamento administrado via oral ou parenteral, não produzia efeitos secundários significativos.

Foi depois disso que Lehmann deu início aos primeiros ensaios clínicos em pacientes tuberculosos. Começou por utilizar o PAS em aplicação tópica para tratar abscessos tuberculosos secundários a toracoplastias, tendo conseguido a cura das lesões alguns meses depois. Em março de 1944, em colaboração com Gylf Vallentin, iniciaram a administração oral de PAS em 20 doentes com várias formas de tuberculose, todos eles internados no Sanatório Renstroemska, em Gotenburgo.

Em cinco de fevereiro de 1946, surgiu na Revista *Lancet*, um artigo de apenas uma página, intitulado “*Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis*” (LEHHMANN, 1946). Lehmann afirmava que era cedo para tirar conclusões, mas considerava que os resultados obtidos eram já animadores. Relata que vários doentes tratados com PAS por via oral tinha registrado desaparecimento da temperatura, melhoria do estado geral e queda da velocidade de hemossedimentação durante os períodos de administração do medicamento,

sem que surgissem, mesmo com dose elevadas, os efeitos secundários típicos dos salicilatos. O artigo continha informação muito escassa e era ilustrado apenas com duas breves notas clínicas: uma mulher de 24 anos com tuberculose pulmonar extensa e um homem de 35 anos com derrame pleural bilateral.

Em 1946, o médico sueco Bo Carstensen decidiu fazer um ensaio com um grupo relativamente homogêneo de 22 doentes, cujos resultados iriam convencer alguns céticos. O PAS revelou-se tão eficaz como a estreptomomicina se revelou na fase inicial, embora, com o tempo, também ocorresse resistência bacilar. Foi então que surgiu o segundo estudo decisivo, realizado pelo *British Medical Council* (PRELIMINARY REPORT. BMJ, 1949). Num ensaio mais uma vez dirigido por Bradford Hill, em 1948, foram comparados os resultados de três grupos de doentes: um deles tratado com PAS, outro com estreptomomicina e um terceiro com as duas drogas. Assim, um ano depois, e muito antes do ensaio chegar ao fim, a Comissão tomou a decisão, até aí sem precedentes, de divulgar um relatório preliminar, por existirem já provas inequívocas de que “a combinação de PAS com a estreptomomicina reduzia consideravelmente o risco do aparecimento de cepas resistentes do bacilo tuberculoso”. Verificou-se também que, com a associação das duas drogas, a taxa de sobrevivência dos tuberculosos era superior a 80%, o que constituía, sem dúvida, um notável progresso.

1.2.3 A isoniazida (H) e Domagk

Gerhrard Domagk, em 1935, descobriu o Prontosil (derivado de sulfamina) primeira substância a mostrar eficácia no tratamento das infecções por microrganismos gram-positivos. Entre 1937 e 1940, pôs à prova nada menos do que 2000 variantes químicas da sulfonamida numa tentativa de encontrar um efeito tuberculostático.

Em novembro de 1941, Behnisch tinha sintetizado já um composto com capacidade para bloquear o crescimento do bacilo de Koch *in vitro*. Era uma estrutura simples - a tiosemicarbazona - a partir da qual se podiam obter centenas de variantes químicas.

Em 1946 foram iniciadas as primeiras experiências clínicas. De forma anárquica e sem obedecer a qualquer rigor científico (WHO, 1998), a nova droga começou então a ser usada em casos de tuberculose cutânea, miliar, pulmonar, laríngea e urinária. Entre 1947 e 1949, vários milhares de tuberculosos foram tratados com Conteben. Tais notícias chegaram aos EUA em 1949. Logo, dois clínicos, Corwin Hishaw e Walsh McDermott, foram enviados à Alemanha e concluíram haver fortes razões para admitir que alguns deles tinham sido curados

com a administração do medicamento. Regressaram então aos EUA com um fornecimento de Conteben. Em 1950, Hishaw e McDermott publicavam um artigo (SANDERS, 2006) no qual divulgavam os resultados que tinham sido obtidos em 2000 casos de tuberculosos tratados com tiosemicarbazona nas instituições hospitalares que tinham visitado na Alemanha em 1949, atribuindo à nova droga uma eficácia semelhante ao PAS e uma toxicidade comparável aos arsenicais usados na sífilis, entendendo que os dados disponíveis eram suficientemente promissores para justificar a rápida realização de ensaios clínicos.

Em setembro de 1951, Domagk deslocou-se aos EUA a convite do “*12th International Congress of Pure and Applied Chemistry*”. Na sua palestra, apresentou uma tabela comparativa da eficácia das drogas antituberculosas conhecidas, a saber: PAS, estreptomicina, tiosemicarbazona e, por fim, hidrazona, da qual os congressistas não tinham ouvido falar até então. Segundo os dados apresentados por Domagk, este novo composto, com o nome químico de isoniazida, parecia ser de longe, o mais potente anti-tuberculoso e resultara da simples substituição do anel benzeno da tiosemicarbazona pelo anel piridina.

Fato curioso é que a síntese da isoniazida tinha sido já obtida em 1912 por Hans Meyer e Josef Mally, dois cientistas que preparavam o seu doutoramento na Universidade de Praga e que, naturalmente, nunca suspeitaram das potencialidades terapêuticas da substância que tinham descoberto. Por isso, tal como acontecera no passado com a sulfonamida, também agora nenhum dos laboratórios podia registrar a patente do novo medicamento.

A isoniazida, além de barata e fácil de fabricar, revelou ter poucos efeitos colaterais e os ensaios clínicos realizados nos EUA, pela Roche e pela Squibb, e na Alemanha pela Bayer, demonstraram uma extraordinária eficácia mesmo nos casos considerados graves.

Finalmente com a associação da isoniazida à estreptomicina e ao PAS – a chamada quimioterapia tripla – seria possível conseguir curas completas de 90 a 95% das várias formas de tuberculose. Foi assim que, depois desse extraordinário período de oito anos em que se assistiu ao aparecimento da estreptomicina, do PAS e da isoniazida, a tuberculose nunca mais voltou a ser o que era. Os sanatórios começaram a fechar e a colapsoterapia, progressivamente abandonada, passou a ser apenas uma triste recordação de uma época marcada pela nossa impotência terapêutica.

1.2.4 A pirazinamida (Z) e Kushner

Em 1949, Mckenzie e colaboradores publicaram um artigo sobre o efeito do ácido nicotinamida na tuberculose experimental em hamsters, com resultados muito favoráveis (MCKENZIE, 1949), o que motivou a testarem numerosos derivados da pirazinas.

A Pirazinamida (Z) foi sintetizada por Kushner e colaboradores. Com o efeito mais ativo. Antes de 1970 a Z era considerada como droga de segunda linha. O esquema de curta duração da década dos 70 volta o interesse pela Z, nos esquemas com HRZ com uma fase diária de dois meses, seguidos de quatro meses com HR.

Atualmente a Z é medicação antituberculose de primeira linha, sendo considerado como a terceira droga mais importante no tratamento da tuberculose (ROM, 1996).

A pirazinamida é um análogo pirazínico sintético da nicotinamida. Com atividade bactericida *in vitro* apenas em pH ligeiramente ácido, na concentração de 12µg/ml destrói o bacilo da tuberculose dentro dos monócitos. É um importante componente do tratamento de curta duração com múltiplas drogas, especialmente no tratamento ambulatorial nos países subdesenvolvidos (GOODMAN, 1987).

1.2.5 A rifampicina e o Laboratório Lepetit de Milan

A história da rifampicina remonta à década de 50, com o isolamento de novos antibióticos do solo de plantações de pinheiro francês; primeiro o *Amycolatopsis mediterranei* e posteriormente, a *Streptomyces mediterranei* (MARGALITH, 1961). Foi isolado pelo laboratório de pesquisas Lepetit de Milan. O nome de rifampicina tem a ver com o apelido da floresta de pinheiros que na época estava no cinema com o apelido de “*Rififi*”. De todos os compostos identificados, só o rifamycin B foi estável (ROM, 1996).

As rifampicinas constituem um grupo de antibióticos macrocíclicos complexos, estruturalmente semelhantes, produzidos pelo *Streptomyces mediterranei*; a rifampicina é um derivado semi-sintético da rifamicina B. A rifampicina é responsável dos esquemas de tratamento de curta duração (SNIDER, 1984). Tal medicamento é bem tolerado; a absorção oral é quase completa com o estomago vazio, mas é reduzida na presença de alimentos.

1.2.6 Etambutol e o laboratório Lederle

Foi descoberto por um cientista do laboratório Lederle (Pearl River, New York, EUA). A primeira publicação do efeito da droga em ratos foi em junho de 1961. O etambutol é um composto hidrossolúvel termoestável e de ação tuberculostática. Sua atividade antibacteriana é para todas as cepas de *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium kansasii*. A sensibilidade de outros microrganismos atípicos é variável (KARLSON, 1961). O etambutol não tem ação sobre outras bactérias, ela suprime os bacilos resistentes a isoniazida (H) e à estreptomicina (S).

1.3 O complexo *Mycobacterium tuberculosis*

As micobactérias são microrganismos importantes na clínica. São agentes causais de diversas infecções no homem, com uma elevada morbi-mortalidade. Algumas como a tuberculose e a hanseníase acompanham a história do homem. Constituindo na atualidade como um grave problema de saúde pública, de maior importância em grande parte do mundo incluindo o Brasil.

O *Mycobacterium tuberculosis* pertence à ordem das *Actinomycetales*, família das *Mycobacteriaceae* e gênero *Mycobacterium* (ROSEMBERG1997, MAX SALFINGER 1995). Apresentam um elevado conteúdo de G (guanina) + C (citocina) (61-71%) no seu DNA. Isto é compartilhado por outros gêneros que também possuem ácidos micólicos na parede celular, como os *Gordona*, *Tsukamurella*, *Nocardia* e *Rhodococcus*.

As micobactérias são microrganismos aeróbios estritos, imóveis, de morfologia variável (bacilar o cocóide), não formam esporos e não possuem flagelos nem cápsula. Apresenta uma parede celular grossa e com um elevado conteúdo lipídico que corresponde a 60% de seu peso seco. A parede celular apresenta quatro capas: a mais interna é o peptidoglicano com moléculas de N-acetilglucosamina e ácido N-glucolilmurâmico com cadeias curtas de alanina e a glicínia no caso de *Mycobacterium leprae*. Esta capa dá rigidez e forma à bactéria. A segunda possui arabinogalactanos, unidos aos ácidos micólicos da terceira capa. Trata-se de ácidos graxos de cadeia larga (60-90 átomos de carbono) de grande importância taxonômica. A capa mais externa está formada por lipídios como o *cord factor* (trehalosa 6,6'-dimicolato) e por mucósidos. Essa parede dá à micobactéria a diminuição da permeabilidade celular, responsável pela ineficácia de múltiplos agentes antimicrobianos, como também da característica ácido-alcool resistência. Alguns componentes da parede,

como o lipoarabinomanano, participam na patogenia e favorecem a sobrevivência no interior dos macrófagos.

A maioria das microbactérias de interesse clínico apresenta crescimento muito lento com um tempo de multiplicação de 15-16 a 18-20 horas em condições favoráveis. Por isso, é necessário uma a três ou mais semanas de permanência nos meios de cultura para obter um crescimento observável. Há um grupo de microbactérias que apresentam um crescimento mais rápido que as diferenciam (CANETTI; FARGA, 1992; KRITSKI, 2004; MARKS, 1993). As necessidades nutritivas das micobactérias são simples: requerem uma fonte de carbono (glicerol) e nitrogênio (amônio ou aminoácidos) e outros sais minerais. Só algumas espécies como *Mycobacterium genavense* e *Mycobacterium haemophilum* necessitam de suplementos especiais como a micobactina hemina e outros componentes férricos. Por outro lado, o crescimento das microbactérias se vem estimulado pela presença de CO₂ e ácidos graxos.

A temperatura de crescimento geral é de 35-37°C. Existem determinadas espécies que precisam temperaturas de 30°C (*Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium haemophilum*), 42°C (*Mycobacterium xenopi*) ou 52°C (*Mycobacterium thermoresistibile*) para obter uma maior taxa de crescimento.

Outro aspecto relevante é sua maior resistência a ácidos, álcalis e determinados desinfetantes químicos. Resistentes a dessecação, congelação sobrevivem durante semanas ou meses no meio ambiente. Proteger de luz solar já que os raios ultravioletas são letais. Também, o calor (pasteurização) e determinados produtos como o óxido de etileno, formaldeído, etanol (70%), glutaraldeído (2%), ácido paracético ou peróxido de hidrogênio estabilizado, entre outros, são eficazes contra estas bactérias. Por outro lado, existe a presença de matérias orgânicas que contenham proteínas (por exemplo, esputo), já que podem oferecer uma proteção frente a múltiplos agentes desinfetantes, fazendo-os inofensivos.

O *Mycobacterium tuberculosis* é um bacilo reto ligeiramente curvo, medindo 0,2 a 0,6 micras de largura por 1 a 4 micras de comprimento. (FARGA, 1992; ROM; GAREY, 1996; CATEDRA DE FISIOLÓGIA UBA). Apresenta algumas características biológicas que o homem aprendeu a neutralizar na luta contra a doença:

- 1) É um parasito estrito, por isso sua transmissão geralmente é direta de pessoa a pessoa.
- 2) Não tem toxinas conhecidas; assim pode permanecer em bacteriostase por longos períodos no interior das células.

- 3) É um microrganismo parasita intracelular facultativo (capaz de sobreviver e de se multiplicar no interior de células fagocitárias).
- 4) É aeróbio, o que determina seu metabolismo e sua capacidade de crescimento de formas diferentes, dependendo a tensão parcial de oxigênio do órgão ou lesão que se encontra.
- 5) É de multiplicação lenta, o que o condiciona a cronicidade.
- 6) Sua virulência é variável, o que explica algumas de suas características epidemiológicas.
- 7) Tem numerosos antígenos, que desencadeiam grande variedade de respostas imunológicas no hospede; algumas delas determinam o dano tissular característico.

O complexo *Mycobacterium tuberculosis* é composto por microbactérias distintas entre si, porém, apresentam semelhanças genótípicas como: *Mycobacterium tuberculosis* tipo *hominis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis* BCG, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*. Dessas, as três primeiras são patogênicas para o homem; o *Mycobacterium africanum* é associado à tuberculose em humanos, na África; a doença por *Mycobacterium bovis* é considerada uma zoonose que acomete as amídalas, lífonodos e intestino quando acomete o homem. Não é facilmente transmissível, por isso há tendência a desaparecimento (BETHEM, 1995; KRITSKI, 2004).

A Tuberculose como doença é sabidamente prevenível, facilmente diagnosticável, tratável, curável e tem decodificado o seu genoma. A busca de inovações que possibilitem diagnósticos mais rápidos, drogas que encurtem o tratamento, vacinas eficazes sem dúvida serão necessárias e de grande utilidade para o combate à tuberculose. Como necessário se faz um mundo melhor, em que a fome e a pobreza possam ser erradicadas e possamos, efetivamente, sonhar em um dia erradicar a tuberculose no mundo. (HIJJAR, 2005).

A necessidade de melhorar e alcançar a meta de 85% de cura dos casos descobertos levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a recomendar a adoção da estratégia Tratamento Diretamente Observado (TDO, TRADO) ou seja, o *Directly Observed Treatment Strategy* (DOTS) (HIJJAR 2007). O eixo principal dessa estratégia é o paciente como sujeito ativo no seu processo de cura, bem como o serviço que o atende dando-lhe

condições de subsistência mínimas e facilitando seu transporte para submeter-se ao tratamento sob supervisão, o que significa a certeza da tomada dos medicamentos, elevando os índices de cura e a redução do abandono do tratamento.

1.4 Teorias da origem da resistência

Após a descoberta da penicilina, por Fleming apareceu à possibilidade do controle das doenças infecciosas, o que motivou um grande interesse pelo estudo dos antibióticos. O aparecimento da resistência bacteriana ocorreu logo após o emprego dos antibióticos, não sendo possível superar com a utilização de novas drogas; com isto constatou-se que, com o uso de um novo antibiótico, sucedia o aparecimento de cepas resistentes a ele. Em 1945 Fleming, Florey e Chain receberam o prêmio Nobel; no discurso de aceitação do prêmio Fleming fez uma advertência:

Mas darei uma advertência, a penicilina se apresenta como não tóxica, o que leva a não preocupação com a sobre dose de intoxicar o paciente. Porém pode haver perigo na sub dosificação. Não é difícil conseguir microrganismos resistentes à penicilina no laboratório, expondo às concentrações não letais, o mesmo pode acontecer no paciente. (ACUÑA, 2003)

Após a introdução da estreptomicina para o tratamento da tuberculose humana, pouco depois se detectou o fenômeno da resistência. Com a administração do antibiótico, observava-se inicialmente uma surpreendente melhora dos sintomas e um declínio do número de bacilos no escarro. Geralmente, quando o número de bacilos voltava a aumentar, havia uma piora do estado geral do paciente. Os bacilos eliminados pelo paciente são fármacos resistentes, e aqueles bacilos que deveriam ser eliminados, continuavam crescendo na presença de altas concentrações do medicamento (TOMAN, 2006).

Em grandes populações de bacilos virgens de qualquer efeito de antibiótico, existe uma pequena percentagem de bacilos que são pouco sensíveis a um determinado antibiótico; é a chamada “resistência natural”, que tem pouca relevância prática. A população bacteriana selvagem raramente possui suficiente resistência natural, como para afetar a resposta ao tratamento normatizado, com exceção do tiosemicarbasona (Tb1) já que a resistência natural a esse composto é comum em algumas regiões. A resistência natural a Z também é uma característica do *Mycobacterium bovis* (ESPINAL 2006).

Quando a proporção de mutantes resistentes a uma concentração crítica de um medicamento antituberculoso atinge níveis de 1% para a maioria dos medicamentos antituberculosos, o sucesso terapêutico tem menos probabilidade de ocorrer, e a população é considerada resistente àquele medicamento (KENT, 1993).

As contribuições da biologia molecular, e a genética dos microorganismos ajudou a interpretação de tal fenômeno. Assim, duas teorias surgiram para explicar a origem dos clones resistentes: a da adaptação fenotípica e a da origem genética à resistência.

A teoria adaptativa postulava que as alterações na constituição das células sensíveis ocorriam como resposta a um estímulo fornecido pelo antibiótico. O aparecimento da resistência seria, portanto, sucessivo ao contato com a droga, mediado por uma ação do tipo indutivo, exercida pelo agente sobre a célula sensível, não havendo alterações em seu material genético. Estas novas propriedades se manteriam estáveis mesmo na ausência do antibiótico, e se perpetuariam, por algumas gerações, via citoplasma. Para uma população bacteriana inicial, haverá sempre um número de células resistentes, já que todos os germes presentes teriam a mesma probabilidade de adquirir resistência.

Na teoria genética da resistência, as causas básicas da modificação do fenótipo de um organismo seriam as mutações, com a conseqüente alteração de certas características da célula. Entendendo por mutação (HERSKOWITZ, 1977) a variação no programa do material genético e a frequência com que ocorrem estes fenômenos chama-se taxa de mutação.

Em uma população bacteriana, os bacilos sensíveis ficam resistentes espontaneamente, permitindo tornaram-se invulneráveis ao antibiótico através de sistemas citoquímicos especiais. Tal alteração precederia ao contato com a droga, sendo seu papel exclusivamente de agente seletor, favorecendo os microrganismos resistentes em detrimento dos sensíveis (HERSKOWITZ, 1977).

A resistência ao antibiótico apareceria mesmo na ausência da droga, permanecendo estável nas gerações seguintes. Tal fenômeno se chama estabilidade da resistência, podendo ocorrer uma nova mutação de caráter supressor ou reverso, determinando a volta da sensibilidade do germe à droga considerada (AMARAL; GURGEL; AZEVEDO, 1975). Como a mutação é um fenômeno raro, o número de germes resistentes deve ser muito pequeno. Segundo a teoria genética, a probabilidade de uma bactéria se tornar resistente a um fármaco era da ordem de 1×10^{-6} a 1×10^{-8} , e se tornar resistente a 2 antibióticos seria de 1×10^{-12} até 10^{-16} , ou seja, extremamente rara.

No laboratório, não se consegue obter germes com resistência semelhante a do padrão obtido “*in natura*”. Não seria possível selecionar “*in vitro*” mutantes resistentes a partir de bactérias sensíveis utilizando-se uma só droga, como ocorre “*in vivo*”.

A nova forma de hereditariedade, não cromossomial seria regida por fatores citoplasmáticos condicionantes de multirresistência, denominados fator R, que ocorre através de 2 classes de partículas de material genético.

Um germe pode se tornar resistente não só por alterações mutagênicas, mas também por transferência de informações genéticas a partir de uma bactéria já resistente, o que pode ocorrer tanto nos determinantes cromossomais como extracromossomais da resistência.

1.4.1 Conceito de resistência bacilar em tuberculose

Uma cepa resistente se conceitua como aquela que é capaz de se multiplicar na presença de um antibiótico a concentrações mais altas que as doses terapêuticas. Toda vez que aparece um novo antibiótico, a resistência se faz presente como um fenômeno biológico natural que o laboratório de microbiologia detecta (GARCIA, 2003).

O tratamento quimioterápico, apropriadamente prescrito e administrado, cura 98-99% dos pacientes tuberculosos nunca tratados anteriormente (virgens de tratamento), desde que a doença tenha como agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis* sensível. Bacilos nunca expostos à fármacos podem apresentar resistência como consequência de mutação casual. Essa resistência costuma não ter importância prática, pois os bacilos resistentes a um fármaco são sensíveis aos outros, de modo que, com a associação de dois ou mais tuberculostáticos, os bacilos resistentes são exterminados.

Todos os seres biológicos possuem mecanismos de defesa para sua sobrevivência. O mecanismo de maior significância clínica para o *Mycobacterium tuberculosis* é a resistência aos quimioterápicos.

Assim, deve-se entender a resistência ao fenômeno ocorrido em uma cepa bacteriana com características de sensível a uma determinada droga e que tenha adquirido condições de sobrevivência na presença do antibiótico, sem a perda das outras características de sua espécie.

A resistência bacteriana a uma droga pode ser definida e avaliada desde em termos clínicos ou bacteriológicos. O critério clínico é impreciso, sendo o critério bacteriológico o mais adotado.

Mitchison (2004) conceituou a resistência de uma população bacteriana a uma droga como um decréscimo na sensibilidade de tal grau que seja razoável supor que a cepa considerada seja diferente de uma selvagem, que nunca tenha entrado em contato com a droga em questão. Porém, não há uma distinção rígida entre sensibilidade e resistência, já que ocorrerão níveis menores de resistência em que algum grau de resposta terapêutica pode ser esperado.

Na Tisiologia existem duas situações bem distintas:

- Resistência primária - corresponde ao achado de população bacilar resistente em doentes que nunca receberam drogas antituberculosas. A infecção ocorreu a partir de um paciente que eliminava bacilos já resistentes por um tratamento inadequado, ou à presença de germes naturalmente resistentes na população inicial (FARGA, 1992; DALCOMO, 2007).
- Resistência secundária ou adquirida - corresponde ao achado de populações bacilares resistentes em pacientes que já receberam drogas antituberculosas de forma incorreta (DALCOMO, 2007; KENT, 1993).

Deste modo, há de se ressaltar a:

- Resistência inicial. - devido à dificuldade de avaliar os possíveis tratamentos prévios e, como consequência, a classificação dos bacilos como resistentes primários ou secundários, Canetti *et al.* (1965) preferem adotar a denominação de resistência inicial, que inclui os casos de resistência primária propriamente dita e de resistência adquirida encoberta.
- Resistência Natural. – decorrente de mutação espontânea, independentemente da exposição prévia a fármacos; é diretamente proporcional ao número de bacilos (ESPINAL, 2004; FARGA, 1992; DALCOMO, 2007).

A persistência bacteriana é outro mecanismo usado pelo BK para escapar à ação das drogas. Acontece que, quando há redução do seu metabolismo, torna-se incapaz de sofrer divisão celular, não sendo assim, agredido pelos medicamentos anti tuberculose.

A região geográfica com alta prevalência ou com índices elevados de resistência primária à isoniazida (H) superiores a 4% são importante fator de risco para resistência primária. Ocorre a frequência de resistência primária de numa região, que mede ou avalia a qualidade do Programa de Controle da Tuberculose.

A resistência é um problema gerado pelo homem. O erro humano é o principal fator associado com a geração de população de *Mycobacterium tuberculosis* resistente. A resistência a fármacos antituberculose é produto de mutações cromossômicas espontâneas, independentes. Os tratamentos atuais incluem 3 ou mais fármacos, e previnem o aparecimento da resistência.

É importante lembrar que o doente crônico é o paciente que elimina bacilos da tuberculose, depois de haver completado um esquema de retratamento; assim, o conceito de crônico se refere aos casos provavelmente polirresistentes. O estudo, no laboratório, da sensibilidade *in vitro* é o melhor método para assegurar este diagnóstico. Os exames, para serem de confiabilidade, deverão ser feitos em laboratórios centralizados (LACEN), submetidos à rigorosos controles de qualidade e assessorados por laboratórios de referência nacional (FARGA, 1992).

O estudo sempre atualizado da sensibilidade na tuberculose é a vigilância epidemiológica das resistências primária e secundária a partir de amostras representativas em todo o país. Assim, pode-se selecionar melhor os esquemas de tratamento a serem aplicados.

No inquérito nacional de 1995-97, o Brasil apresenta taxa de resistência adquirida de 21,0%, taxa de resistência primária de 8,5%, taxa de resistência combinada de 10,6%, taxa de multirresistência adquirida de 7,9%, taxa de multirresistência primária de 1,1% e taxa de multirresistência combinada de 2,2%. A resistência às drogas antituberculose é baixa. A resistência adquirida é maior do que a resistência primária. A multirresistência primária é baixa, mas, a resistência às drogas deve ser monitorizada (BRAGA, 2003).

1.5 O tratamento da tuberculose

A tuberculose é uma doença infecciosa, transmissível de evolução aguda, subaguda ou crônica, que afeta o aparelho respiratório, preferencialmente os pulmões, influenciada por às condições socioeconômicas (PEREZ, 1996).

O tratamento da tuberculose no Brasil é feito obrigatoriamente na rede pública de saúde e os medicamentos são fornecidos nas unidades de saúde (KRISTKI, 2005).

Os objetivos do tratamento anti-tuberculose são:

- 1) Curar o doente com tuberculose;
- 2) Evitar a morte por tuberculose ou devido a suas seqüelas;
- 3) Prevenir as recaídas ou doença recorrente;
- 4) Prevenir o surgimento de resistência às drogas;
- 5) Diminuir a transmissão de tuberculose a outros. (KRISTKI, 2005; OMS, 2004; CROFTON, 1999).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) preconiza que sejam usados pelo menos três medicamentos diariamente durante um período mínimo de seis meses. As drogas antituberculosas apresentam ação bactericida e ação esterilizante. Foram realizadas pesquisas no Quênia, em doentes com tuberculose pulmonar bacilífera, tratados durante 14 dias com 20 esquemas terapêuticos diferentes, incluindo monoterapia, associação com 2, 3 e mais medicamentos; a cada dois dias da contagem da quantidade de bacilos eliminados na expectoração nas 12 horas anteriores, e avaliados em unidades viáveis pela cultura. Os principais resultados deste estudo podem resumir-se assim:

- 1) A maior atividade bactericida, que alguns autores a chamam “atividade bactericida imediata” acontece nos primeiros dias de tratamento. Uma droga anti Tb só ou associada, elimina 3 vezes mais bacilos nos dois primeiros dias, que nos 12 dias restantes;
- 2) O medicamento anti-Tb com maior atividade imediata é a isonizida (H), que elimina 6 vezes mais bacilos que qualquer das drogas só ou associada.
- 3) A atividade bactericida imediata para a rifampicina (R) relaciona-se com a dose administrada (FARGA, 1996).

1.5.1 Mecanismo de ação das drogas antituberculose, segundo Mitchison

Há uma primeira subpopulação bacteriana constituída por micobactérias extracelulares, localizadas na parede das cavidades, que estão em multiplicação ativa, onde a quantidade desses bacilos determina a gravidade do paciente. Disseminam-se por via broncogênica e são eliminados ao exterior em grandes quantidades, sendo esses os responsáveis pelo contágio e contêm número maior de mutantes naturais inicialmente resistentes. São nesses bacilos que atuam as drogas bactericidas; sua máxima ação se dá nos primeiros dias de tratamento. A isoniazida é a mais ativa, seguida pela rifampicina e a estreptomicina; elas são a que salvam a vida do doente grave, e quando se usa associados, evitam a seleção de mutantes resistentes. O paciente apresenta melhora clínica rapidamente, deixando de ser contagiante.

Na segunda subpopulação bacilar, que está na maior parte do tempo em bacteriostasis, atua rapidamente a rifampicina, no qual a isoniazida atua lentamente. Uma terceira população, predominantemente intracelular e em locais de ativa inflamação e com um pH ácido, sobre essa a maior ação, é a pirazinamida. A quarta subpopulação de bacilos que permanecem em latência por períodos longos e que nenhuma droga poderá eliminar serão as defesas do organismo os responsáveis pela sua eliminação.

As drogas bactericidas levam à melhora clínica, e reduzem rapidamente a população bacilar; quando utilizadas em más associações, leva à falha terapêutica e aparecimento da tuberculose resistente.

As drogas esterilizantes eliminam os bacilos persistentes. Quando administradas por tempo suficiente leva à cura da doença; o uso por tempos inadequados favorece a recaída, porém, a população bacilar permanecerá sensível.

Quadro 1 - Bases do tratamento de curta duração.

Associação de drogas bactericidas e esterilizantes
Primeira fase intensiva diária com três ou quatro drogas
Segunda fase diária ou intermitente com duas drogas
Tratamento se possível supervisionado
Tempo de tratamento “suficiente”

As drogas bacteriotáticas, como o etambutol, a tiacetazona e o PAS, reduzem a velocidade de crescimento.

O tratamento de curta duração é muito eficaz; ao final do segundo mês de tratamento, 80a 90% dos pacientes apresentam baciloscopia e culturas negativas (FARGA, 1996; OMS, 2004; PEREZ, 1996).

1.5.2 Esquemas de tratamento para TB no Brasil e no Distrito Federal

Todos os casos de tuberculose devem ser encaminhados à unidade de saúde mais próxima, para a matrícula e inscrição no Programa de Controle da Tuberculose e fazer a notificação compulsória. O fornecimento dos medicamentos é gratuito, o tratamento é auto administrado e o acompanhamento, ambulatorial.

De modo geral, o Brasil acompanha as recomendações da OMS, da União Internacional Contra a Tuberculose e as Doenças Pulmonares (IUATLD) e da Sociedade Americana de Doenças do Tórax (ATS), com algumas diferenças.

Em todos os esquemas, a medicação é de uso diário e deverá ser administrada de preferência em uma única tomada (FUNASA, 2002; KRISTKI, 2005). Os esquemas de tratamentos para tuberculose preconizados pelo MS no Brasil são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 1 - Esquemas de tratamento para TB utilizados no Brasil.

Tipo de TB	Esquema proposto	
Virgem de tratamento (VT)	Esquema I (E – I)	
Recidiva pós-cura (RC) com E-I	Esquema IR (E – IR)	
Recidiva pós-abandono (RA) com E-I		
TB meningoencefálica	Esquema II (E – II)	
Falência ao E-I	Esquema III (E – III)	

Tratamento da tuberculose no Brasil		
Esquema I	2 RHZ,4RH	diário
Esquema IR	2 RHZE,4RHE	diário
Esquema II	2 RHZ,7RH	diário
Esquema III	2 EEtZS,9EEt	diário

Os esquemas de tratamento no Distrito Federal (DF) são diferentes dos recomendados pelo MS. É auto administrado parcialmente intermitente com a primeira fase de dois meses, usando 3 medicamentos, sendo o primeiro mês de uso diário, e o segundo mês 3 vezes por semana. A segunda fase com dois medicamentos 3 vezes por semana, durante 4 meses.

Tabela 2 - Esquemas de tratamento no Distrito Federal.

Esquema I	Primeira fase:	1RHZ 1RHZ	diário 3/sem.
	Segunda fase:	4RH	3/sem.
Esquema IR	Primeira fase:	1RHZE 1RHZE	diário 3/sem.
	Segunda fase:	4RHE	3/sem.
Esquema II	Primeira fase:	1RHZ 1RHZ	diário 3/sem.
	Segunda fase:	7RH	3/sem.
Esquema III	Primeira fase:	1EEtZS 1EEtZS	diário 3/sem.
	Segunda fase:	9EEt	3/sem.

O tratamento parcialmente intermitente é auto-administrado, com doses calculadas por kg de peso, efetuado no DF (FUNASA, 2002; KRITSKI, 2005; SS DF, 1991; WHO, 1997, OMS, 2004).

Tabela 3 - Doses dos medicamentos usados nos esquemas I, IR, II e III no DF.

<i>Drogas</i>	Paciente até 45kg		Paciente com mais de 45kg	
	<i>Fase diária</i>	<i>Fase intermitente</i>	<i>Fase diária</i>	<i>Fase Intermitente</i>
ISONIAZIDA	10mg/kg até 400mg	20mg/kg até 600mg	400mg	600mg
RIFAMPICINA	10mg/kg até 600mg	20mg/kg até 600mg	600mg	600mg
PIRAZINAMIDA	35mg/kg até 1,5 g	50mg/kg até 2,0 g	1,5 g	2,0 g
ETAMBUTOL	25mg/kg até 1,2 g	40mg/kg até 2,0 g	1,2 g	2,0 g
ESTREPTOMICINA	35mg/kg até 1,0 g	35mg/kg até 1,0 g	1,0 g	1,0 g
ETIONAMIDA	1mg/kg até 500mg	-	750mg	-

1.6 O Distrito Federal

O Distrito Federal (DF) possui 5.801,9 Km². Está localizado na região Centro-Oeste e possui como limites, Planaltina de Goiás (Norte), Formosa (Nordeste e Leste), Minas Gerais (Leste), Cristalina e Luziânia (Sul), Santo Antônio do Descoberto (Oeste e Sudoeste), Corumbá de Goiás (Oeste) e Padre Bernardo (Noroeste). Suas características são: planalto de topografias suaves e vegetação de cerrados, com altitude média de 1.172 metros, clima tropical. Os rios principais são: Paranoá, Preto, Santo Antônio do Descoberto e São Bartolomeu. A hora local em relação a Greenwich (Inglaterra) é de - 3 horas. O DF é dividido em Regiões Administrativas (RAs).

Brasília capital do Brasil é cidade situada dentro dos limites do DF, possui uma vocação mística, onde é incorporada à sua história a visão do santo italiano Dom Bosco. Ele dizia ter sonhado com uma espécie de terra prometida para uma civilização do futuro, que nasceria situada entre os paralelos 15° e 20°, às margens de um lago.

No ano da sua inauguração o Distrito Federal já estava com uma população de 141.742 habitantes distribuídos pelo Plano Piloto e cidades-satélites e núcleos rurais (que tinham recebido uma boa quantidade de japoneses, visando à criação de um cinturão verde em torno da nova capital). A cidade foi planejada para 500.000 habitantes e atualmente conta com mais de 2 milhões.

1.6.1 Breve história de Brasília

Em 1810, foi pensada na mudança da capital do País para o interior, longe dos portos, para garantir a segurança da capital. E em 1823 o nome de Brasília foi sugerido por José Bonifácio, em memorial encaminhado para Assembléia Geral Constituinte do Império. Após a promulgação da Primeira Constituição da República do Brasil, em 1891, em seu artigo 3º, relata que seria demarcada, no Planalto Central, uma área de 14 mil quilômetros quadrados para a construção da futura capital. No ano seguinte, foi nomeada a Comissão Exploradora do Planalto Central do Brasil, integrada por médicos, geólogos, botânicos, entre outros, e liderada pelo astrônomo Luiz Cruls, que, após sete meses de trabalho no Planalto Central do Brasil, delimitou uma área que ficou conhecida por Quadrilátero Cruls. Em 1894, apresentou o Relatório da Comissão, chamado a partir daí de Relatório Cruls. No dia 7 de setembro de 1922, é lançada a pedra fundamental de Brasília, próxima à cidade-satélite de Planaltina.

A Constituição de 1946 determinou um novo estudo para a localização da nova capital federal. Em 1948 é nomeada a Comissão, pelo então presidente Eurico Gaspar Dutra. Constatou-se após dois anos de trabalho, que o melhor local era, de fato, o Quadrilátero Cruls. Somente em 1955, Donald J. Belcher entrega à Comissão um relatório onde delimita uma área de 50 mil quilômetros quadrados, nascendo o atual Distrito Federal. Em outubro de 1956, o presidente Juscelino Kubitschek de Oliveira deu início à instalação da Nova Capital, viajando pela primeira vez ao Planalto Central. Este criou a Companhia Urbanizadora da Nova Capital do Brasil (NOVACAP), empresa pública que planejou e executou o projeto da construção de Brasília.

Para a construção de Brasília, vieram pessoas de várias regiões do país. Brasília começou a tomar forma exatamente quando os candangos que realizavam as obras se instalaram a partir de 1956 na Cidade Livre, hoje cidade satélite do Núcleo Bandeirante, e também na Vila Planalto. Entre a Cidade Livre e a Velhacap (atual cidade satélite da Candangolândia), em junho de 1957, foi erguido o primeiro hospital do Distrito Federal, que levaria o nome de Hospital Juscelino Kubitschek de Oliveira (HJKO), todo construído de madeira, para servir de suporte ao surgimento de Brasília, é hoje o mesmo local em que está instalado o Museu Vivo da Memória Candanga.

Em julho de 1957, foi praticada a primeira cirurgia no HJKO; uma apendicectomia, pelo Dr. Elias Jorge Haum, e uma anestesia pelo Dr. O. Marum.

O mineiro de Lavras, Dr. C. Menicucci, chegado a Brasília em setembro de 1958 para a prática da medicina no DF, foi um dos pioneiros do exercício desta profissão em condições inóspitas, exigindo do médico uma abrangência de conhecimentos necessários para o atendimento da população da futura capital. A população de Brasília da época tem lembranças marcantes dos benefícios recebidos, pela dedicação e entusiasmo do profissional abnegado que a atendia no então Hospital do IAPI ou HJKO.

Em 21 de abril de 1960, entrou em funcionamento o 1º Hospital Distrital de Brasília (atual Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF)), somente inaugurado no dia 12 de setembro de 1960 e que foi assumindo a assistência médica do Distrito Federal e compondo o seu quadro de especialistas.

1.7 Tuberculose no Distrito Federal

A cidade de Brasília no Distrito Federal possui atualmente 48 anos.

O programa de controle da tuberculose no DF foi implantado em 14 de novembro de 1958, iniciando suas atividades junto aos trabalhadores, no gigantesco canteiro de obras.

Em 26 de julho de 1962, o então chefe do dispensário do Serviço Nacional de Tuberculose, afirmou veementemente que o dispensário funcionava desde 1958, e que “não simplesmente funciona, mas trabalha ativamente” (REV. SERV. NAC.TB, 1962). Relatou também que dos 60.000 cadastros torácicos (abreugrafia) feitos até aquela data, 1,2% eram suspeitos, e o dispensário confirmou em torno de 900 casos da doença ativa. O percentual de cura do dispensário de Brasília, até o presente momento, continua sendo um dos melhores do Brasil.

Brasília é uma cidade em constante crescimento, recebe pessoas que vêm à procura de melhores condições de vida (CORDENAÇÃO DE TB DO DF, 1973), em busca de fontes de trabalho; outros vêm especialmente à procura de assistência médica que lhes falta no interior de seus estados (FLORENTINO1997). O fluxo de doentes que procuram assistência médica determina sobrecarga nos serviços médico-hospitalares oferecidos no DF. (FERREIRA, 1971), tornando difícil e oneroso o controle de tratamento e aumentando o risco de abandono do sistema de saúde local. O programa de controle de tuberculose dispõe dos recursos técnicos suficientes para o combate à tuberculose.

No diagnóstico tem-se: 1. A prova tuberculínica que permite identificar e separar indivíduos para vacinação ou para a quimioprofilaxia. 2. O exame bacteriológico que serve para o diagnóstico e controle de tratamento da doença; a cultura de BK e os testes de sensibilidade. 3. O exame radiológico realizando a radiografia de tórax incidências PA e Perfil, o cadastro radiológico ou a abreugrafia, outro método no diagnóstico da época. E o tratamento, método mais importante na luta contra a tuberculose. (FERREIRA, 1971, FERREIRA, 1971). Os esquemas de tratamento eram submetidos a constantes críticas, os quais eram discutidos nas reuniões semanais, com a participação dos médicos, enfermeiras, assistente social e com representantes de todos os serviços de fisiologia de Brasília (FLORENTINO, 1973), sendo o alvo das ações contra a tuberculose a execução de “uma quimioterapia corretamente prescrita e corretamente mantida”. Às drogas antituberculose convencionou-se em distingui-las em de 1ª linha ou maiores ou principais, também denominadas “*standards*”. E as drogas de 2ª linha ou de reserva; estes agentes terapêuticos

são menos eficientes, de maior custo e com efeitos colaterais tóxicos muito mais freqüentes que os da 1ª linha.

Os esquemas utilizados são de baixo custo, eficaz e de fácil uso pelo paciente utilizando a hidrázida (H) com a tiosemicarbazona (TB1) e estreptomicina (S); estes esquemas foram realizados em Minas Gerais, sob a orientação de Feldman, entre os índios, por Nutels e, na Bahia, por Silveira, evidenciando os melhores resultados (FERREIRA, 1971). A dosagem de 300mg de H, 150mg de TB1 em um único comprimido, sendo usado na fase de ataque a S durante um ou dois meses. O método é simples, econômico e dispensa supervisão, sendo necessária a educação sanitária adequada, atividade que era feita como parte da prática rotineira. No tratamento intermitente realizado em Brasília no início, só um paciente não terminou o tratamento; porém, não apresentou resistência. A dificuldade, neste caso, foi à residência do paciente que era longe o que dificultava o acesso ao dispensário.

O constante fluxo de pacientes do Nordeste, Estado de Goiás e Minas Gerais determinavam, no início da existência de Brasília, uma sobrecarga dos serviços, tornando difícil e oneroso o controle de tratamento, aumentando o risco de abandono.

A equipe de controle de tuberculose do DF idealizou um programa simplificado de controle da tuberculose para essas áreas, conhecido como Programa “Coração do Brasil”, que abrangia 40 municípios – Trinta e um no estado de Goiás e nove no de Minas Gerais. Em janeiro e fevereiro de 1975, foi realizado um levantamento das condições e recursos dos municípios, entrevistando os prefeitos e autoridades administrativas, o pessoal de saúde, diretores de escolas, religiosos e outros líderes comunitários. No mês de abril foram realizados três cursos de treinamento em Brasília, com duração de duas semanas e carga horária de 60 horas. Entre as normas de trabalho era tratar os casos descobertos com S+H+Tb1, devidamente supervisionado durante dois meses, e continuar o tratamento intermitente com S e 800mg de H supervisionado, duas vezes por semana na população urbana, e H+Tb1, diariamente, auto-administrado na população rural, até completar um ano. Em maio de 1976 teve início com um médico tisiologista e uma enfermeira e, nos locais onde tinha instalado o laboratório de baciloscopia, um bioquímico completava a equipe (FLORENTINO 1977).

Os laboratórios foram localizados estrategicamente para atender as cidades vizinhas. O controle de tratamento dos casos descobertos mostrou-se notavelmente bom tanto na fase diária, como na fase intermitente e supervisionada do esquema para pacientes urbanos.

Na década de 70 novos esquemas de tratamento foram testados com êxito surpreendente após o uso de S, H, E, Rifampicina (R). A situação do DF era muito peculiar, com os pacientes chegando das regiões distantes para um tratamento que não supunham prolongados e “as condições que desfrutavam nos seus lugares de origem não existem para eles em Brasília, onde são verdadeiros refugiados, sem emprego, sem saúde, sem recursos e sem abrigo”. Esses pacientes são chamados de extradistritais responsáveis de 22,2% de abandono. O que levou ao uso de esquema de curta duração. Os primeiros 40 pacientes foram: 20 de Sobradinho, 13 do Plano Piloto e sete da cidade do Gama, os esquemas utilizados foram denominados de “Esquemas reduzidos I e II”:

- ESQUEMA I
 - S 1grama diária, durante dois meses
 - H 500mg diários, durante seis meses
 - E 25mg/K 60 dias e 15mg/K nos quatro meses restantes.

- ESQUEMA II
 - S 1grama diária, durante dois meses
 - H 500mg diários, durante seis meses
 - R 600mg diários, durante seis meses,

As negativas bacilares foram idênticas com os demais esquemas. Mas com algumas alterações moderadas das transaminases. Os pacientes graves eram internados no hospital até a negatividade do escarro, fazendo o restante do tratamento ambulatorialmente; todos os pacientes após o término do tratamento retornaram a suas atividades,

O tratamento *standard* em Brasília, segundo dados obtidos no antigo INPS e na FHDF, tinha um custo anual de Cr\$80,00 a Cr\$ 130,00 (moeda da época). O custo do esquema *standard* de 12 meses para o paciente segurado no INPS custava Cr\$ 1.531,63 (Cr\$ 129,79 - custo das drogas, e Cr\$ 1041,84 - benefício de 12 meses).

Sendo assim, os esquemas tinham como custo reduzido a de 6 meses:

- ESQUEMA I
 - S Cr\$ 33,13
 - H Cr\$ 14,70
 - E Cr\$ 326,40
 - Total Cr\$ 374,23

- ESQUEMA II
 - S Cr\$ 33,13
 - H Cr\$ 14,70
 - R Cr\$ 1.523,41
 - Total Cr\$ 1.571,24

A R aumentou o custo do esquema II em três vezes ao do esquema I. Os custos para o antigo INPS, colocando o benéfico de seis meses no tratamento de curta duração, seriam mais vantajosos que pagar o benefício de 12 meses. Sendo compensador à empresa que teria recuperado um paciente para atividade produtiva, influenciando na economia pessoal e do país. A medicação na FHDF e no INPS, cumpre o Decreto nº50.539, de 29 de março de 1961 que autoriza fornecimento gratuito e a seus assegurados.

O tratamento parcialmente intermitente foi introduzido no DF em 1974 com o esquema “*standard*” modificado nas doses, a princípio destinado a pacientes alcoólatras, que apresentavam manifestações severas de toxicidade (AMARANTE 1993), A pós os bons resultados obtidos foi estendida primeiramente aos pacientes residentes no Distrito Federal de mais fácil controle e, posteriormente, a todos os pacientes. A primeira fase do tratamento consiste em 1 mês de RHZ diário seguido de 1 mês de RHZ 3 vezes por semana; a segunda fase do tratamento com RH 3 vezes por semana durante 4 meses, todos autoadministrados. Em estudos retrospectivos de 1982 a 1991, os pacientes tratados com o esquema parcialmente intermitente com 1RHZ diário, 1RHZ 3/semana e 4RH 3/semana com resultado favoráveis em 95% dos casos, com falência de 0,6%. O tratamento do DF utiliza o serviço público de saúde, em função da medicação do esquema específico ser de uso exclusivo do programa (KUSANO 2000).

1.7.1 Dados atuais do Distrito Federal: avaliação do PCT DF 2008

O Distrito Federal atualmente tem uma população de 2.434.033 habitantes e uma extensão de 5.794 quilômetros quadrados, com 29 Regiões Administrativas e com 15 Regionais de Saúde. Do número total de pacientes atendidos, 70% correspondem ao DF, 17% ao estado de Goiás e 13% a outros estados. Em 2007, a porcentagem de cura foi de 86,05% com um abandono de 2,37%. Segundo a forma clínica, corresponde a 75% a tuberculose pulmonar, 23% as formas extra pulmonares e 2% a forma pulmonar e extra pulmonar.

O programa de tuberculose no Distrito Federal é descentralizado, e o tratamento é parcialmente intermitente auto administrado. Implanta-se atualmente o tratamento supervisionado, porém com características próprias em cada Regional de Saúde (RELATÓRIO DO PCT DO DF, 2008).

1.8 Tratamentos intermitentes

São tratamentos intermitentes aqueles em que os fármacos são administrados com intervalos de mais de um dia, por exemplo, duas ou três vezes por semana (FRIEDEN, 2004). Há outros tratamentos chamados intermitentes, porém, a denominação correta seria parcialmente intermitente, porque a primeira fase do tratamento, ou esterilizante, é diária e a segunda fase, ou de manutenção é intermitente (FLORENTINO 1977).

O tratamento intermitente da tuberculose foi demonstrado no final da década de 60, por Françoise Grumbach e George Canetti do Instituto Pasteur da França. O uso de estreptomicina e isoniazida no tratamento da tuberculose no modelo murino usando duas vezes por semana, concluíram que as fases de ataque ou esterilizante, como a fase de manutenção, variam em função de três fatores: da frequência de administração, das doses e da fase diária do tratamento. A fase diária de tratamento podendo ser por três meses, por dois e até por um mês (MS; BRASIL; CONTROLE DA TUBERCULOSE, 2002; CANETTI, 1965, MITHISON, 1963).

As vantagens do tratamento intermitente:

- A maior facilidade de supervisionar a administração dos fármacos.
- Menor toxicidade
- Baixo custo, particularmente em relação da R.

Os bacilos quando expostos às determinadas concentrações ficam inativos por períodos prolongados, o que tornou possível usar os esquemas intermitentes (MS; BRASIL, 2002, CASTELO FILHO, 1993; ABBATE, 2007).

Em experimentos de laboratório *in vitro*, a exposição de culturas por períodos curtos e controlados as diferentes drogas, observa-se que 24 horas de exposição a H inibem o crescimento bacteriano por até 7 dias e se a exposição se prolongar a 72 horas, o crescimento se detém por 8 dias. Pode-se concluir que o máximo período a deter o crescimento em condições experimentais, deve ser até 8 dias e a H pode ser usada 2 vezes por semana sem que haja crescimento bacteriano entre as doses administradas (FARGA, 2002).

Quando a exposição da droga é em pulsos mais curtos, produzem efeito a cumulativo, pelo que se acredita que acumule dentro do bacilo. O período de inibição do crescimento do bacilo é mais curto quando exposto a R., quando exposto de 24 a 96 horas se consegue inibir o crescimento por um a dois dias. A tiacetazona (T) não tem nenhum efeito pós exposição ao antibiótico. Experimentos em cobaias infectadas artificialmente e tratadas com diferentes doses de medicamentos e com diferentes intervalos, confirmaram que a H, R e E podem ser usadas no tratamento intermitente e se se aumentaram às doses de R e E, aumenta o efeito pós-exposição. A tiacetazona (T) e a etionamida (Et) são drogas que não devem ser usadas no tratamento intermitente.

Experimentos em animais avaliam como aumentar o intervalo de ação entre as doses de várias drogas. Com a H, a ação aumenta até um intervalo de quatro dias, depois diminui bruscamente. A R também pode ser administrada 2 vezes por semana. A Z foi testada em ratos, já que essa droga não é efetiva em cobaias; confirmando, pode ser usada no tratamento intermitente, desde que não seja uma vez por semana, porque administrando uma vez por semana perde a eficácia.

Em sucessivos estudos clínicos tem-se avançado o conhecimento sobre o mecanismo de ação das drogas:

- Em Madrás (Índia), demonstrou-se aumentando a dose da H podia diminuir o número de falências, provavelmente por ação sobre os bacilos com baixo grau de resistência;
- a associação de HP diário mostrou similares resultados a SH bi semanal;
- a H nos acetiladores rápidos e lentos alcançam similares máximos níveis plasmáticos, mas os níveis plasmáticos duram mais nos acetiladores lentos, o que poderia significar que o efeito pós-antibiótico seja diferente em ambos os grupos de pacientes. Assim, a

toxicidade se relaciona com o nível sanguíneo máximo da droga. A diferença entre acetiladores rápidos e lentos é notória quando a droga é usada uma vez por semana, como demonstraram os estudos em que compararam SH bissemanal com SH uma vez por semana. Estes esquemas melhoram ligeiramente se acrescentam a Z. Quando administramos inicialmente um mês de terapia diária, os resultados também melhoram, mas a diferença entre acetiladores rápidos e lentos se mantém. A Z a um pH de 5,6 quando exposto durante 24 horas apresenta a capacidade de inibir o crescimento bacteriano durante 9 dias (CAMINERO, 2003);

- A R administrada em forma intermitente é eficaz, mais não, se administrada uma vez por semana.
- A T é ineficaz para os tratamentos intermitentes (FARGA, 2002; OMS, 1998).

A Rifampicina, considerada a droga mais eficaz no tratamento da tuberculose, possibilitou a redução do tempo de tratamento de 18 para 6 meses, com uma cura de 95%, seu alto custo dificultava o uso nos países subdesenvolvidos. Crosset e col. Dickinson em modelos experimentais comprovaram sua eficácia usando duas vezes por semana, sendo esta semelhante ao esquema diário. Estudos controlados em Singapura e pelo Conselho Britânico de Pesquisa de Hong Kong (1977) mostraram uma eficácia de cura de 95 e 94% respectivamente (CASTELO FILHO 1993). Na fase de ataque ou esterilizante recomendam seja diário por um, dois ou três meses. E a fase de manutenção seja supervisionada e não auto-administrada.

Em todos os esquemas intermitentes é necessário o tratamento diretamente observado que operacionalmente é mais fácil (RAMOS 2003, GOMEZ), se tem a certeza da tomada da medicação levando a cura da doença com baixo risco de recidivas (AGUADO). O tratamento intermitente uma vez por semana é considerado menos eficaz e a OMS não recomenda (WHO 1970).

A inclusão da R e Z no tratamento de curta duração levou a realização de estudos nos regimes intermitentes. Testaram esquemas de tratamento com a primeira fase do tratamento diário, que pode ser até um tempo breve de 2 semanas de duração e a segunda fase intermitente; verificaram ser altamente eficazes desde que sejam diretamente supervisionadas. Muitos esquemas alcançaram cura, próximo a 100% e as recaídas podem ser menos de 5%. O uso oral de R, H, Z e E na primeira fase de 2 meses seguida de 4 meses com R e H, nos

esquemas de tratamento diário, parcialmente intermitentes e completamente intermitentes, se mostraram muito eficazes e com baixa recaída desde que seja diretamente supervisionada (CHAISSON, 1996). O tratamento parcialmente intermitente usando a R por 6 meses duas vezes por semanas, depois de uma primeira fase de 2 semanas de tratamento diário, é muito eficaz. Porém, se deixar de tomar uma dose o tratamento se transforma em 1 vez por semana tornam-se menos eficaz e os efeitos adversos no uso semanal da R são mais freqüentes (SANTHA, 1989). Outros estudos realizados na Tchecoslováquia, em 1974, no centro cooperativo da quimioterapia da tuberculose de Praga (WHO), comunicaram excelentes resultados 99 a 100% de eficácia. O responsável pelo êxito foi a cooperação dos pacientes e dos serviços especializados para o tratamento da tuberculose, assim como dos serviços não especializados.

No ano de 1971 no Instituto Nacional de Tórax, na cidade de La Paz - Bolívia foi realizado o primeiro tratamento intermitente bissemanal não supervisionado, com drogas de primeira linha em 54 pacientes. Os resultados foram de 72% de cura, 24% de abandono e 4% de falência terapêutica. A alta taxa de abandono se atribui a falta de supervisão do tratamento, e na época o tratamento era de 12 meses (PINTO, ALVAREZ 1975).

O Distrito Federal, desde 1974, é o único local do Brasil onde o tratamento parcialmente intermitente é aplicado com a fase inicial diária com R, H e Z durante o primeiro mês, no segundo mês com RHZ três vezes por semana e RH 3 vezes por semana durante 4 meses, observamos resultados comparáveis aos tratamentos com esquemas de uso diário (PCT – DF, 1987; PCT – DF, 1991).

CAPÍTULO 2

OBJETIVO

Este estudo tem por objetivo comparar a prevalência da resistência micobacteriana entre pacientes com tuberculose pulmonar, tratados com regime de curta duração, auto administrado em duas comunidades: uma que recebe tratamento parcialmente intermitente desde 1974 e a outra que recebe tratamento diário padronizado no Brasil para tuberculose pulmonar bacilífera.

CAPÍTULO 3

MÉTODOS

Foi utilizado um estudo transversal (Survey) com uma amostra dos pacientes com tuberculose pulmonar bacilífera inscritos no programa de controle da tuberculose do Distrito Federal (DF) no período de 1995a 1997. Participaram sete Unidades de Saúde, todas com o Programa de Controle da Tuberculose implantado que dá cobertura à cidade de Brasília, às cidades-satélites e ao entorno do DF.

Todos os pacientes encaminhados de outros serviços ou que espontaneamente procuraram, por suspeita de tuberculose (sintomáticos respiratórios), foram atendidos nas unidades de Tisiologia. Após a consulta médica, foram solicitadas duas amostras de escarro em dias subseqüentes e uma radiografia de tórax, exames que fazem parte da rotina do atendimento do suspeito de tuberculose.

A amostra constitui-se dos pacientes portadores de tuberculose pulmonar bacilífera, admitidos para tratamento nas unidades de saúde do Programa de Controle de Tuberculose do DF.

Para ser incluído no estudo, o paciente deveria ser portador de tuberculose pulmonar ativa, comprovada por exames bacteriológicos diretos e por cultura. Deste modo, foram excluídos os pacientes que não retornaram à primeira consulta agendada, pacientes com dados incompletos, pacientes com a cultura com contaminação no isolamento primário e com culturas de micobactérias atípicas.

Os pacientes admitidos após a baciloscopia de escarro positivo, foram entrevistados por uma enfermeira do programa e/ou tisiologista, treinados previamente, que preenchiam o formulário-FICHA I padronizada para este estudo. A primeira parte desse formulário foi identificação do paciente. A segunda parte refere-se à caracterização da condição, se o paciente já fez tratamento específico para tuberculose anteriormente, colocando-o como paciente suspeito de retratamento, sendo necessário confirmar essa suspeita, caracterizar o tratamento anterior, informar a freqüência, o tempo e sua regularidade, as drogas usadas (Apêndice 1). Os espécimes positivos são encaminhados ao Laboratório Central (LACEN), acompanhados com a FICHA II, com a identificação devidamente preenchida.

No LACEN realizava a cultura para o isolamento do *Mycobacterium Tuberculosis* e os testes de sensibilidade às drogas usadas nos esquemas padronizados pelo Ministério de Saúde (MS). Os resultados foram preenchidos na FICHA II e encaminhados de volta para a coordenação regional. Parte destas culturas encaminhadas para exames de replicação, que foram realizadas no Laboratório de referência nacional no C.R.P.H.F. Após o processamento dos dados dos exames de replicação a Coordenação Nacional realizou a análise de concordância para os resultados dos testes laboratoriais. A metade dos meios de cultura também foram encaminhados ao laboratório de referência da OPAS, no Instituto Nacional de Proteção de Alimentos e Zoonoses situado na Argentina.

O isolamento, a cultura e o teste de sensibilidade foram descritos em outra publicação (WHO, 1998). O laboratório local realizou a baciloscopia das amostras de escarro pela técnica de Ziehl-Neelsen. Os bacilos aparecem como bastonetes delgados, ligeiramente curvos, mais ou menos granulosos, isolados aos pares ou em grupos e corados de vermelho em um fundo azul celeste.

A técnica de Ziehl-Neelsen possui três fases:

- 1ª fase - Coloração: A lâmina com o esfregaço para cima é coberto em toda a superfície com a fucsina fenicada previamente filtrada, e aquecida pelo menos por 5 minutos; eliminada a fucsina, lava-se com um jato de água de baixa pressão.
- 2ª fase - Descoramento: Todo o esfregaço é coberto por álcool-ácido e, ao eliminar este, adquire coloração vermelha; as partes mais grossas conservam apenas um ligeiro tom rosado.
- 3ª fase - Coloração de fundo: Cobrir toda a superfície do esfregaço com azul de metileno, lavar com água e deixar secar a temperatura ambiente.

O escarro positivo foi mantido sob refrigeração até sua chegada ao LACEN, onde se processou a cultura, quando então foi desconta minado pela técnica de Petroff e cultivado em três tubos contendo meio de Lowenstein-Jensen e incubados a 37° C até a detecção de crescimento visível de colônias ou por até 60 dias de incubação. As culturas positivas foram submetidas ao teste de sensibilidade às drogas de primeira linha utilizadas contra a tuberculose e aos testes de identificação e diferenciação do *Mycobacterium tuberculosis* (teste da niacina, teste de redução de nitritos e teste de catalasa).

Os dados do DF foram registrados e armazenados no banco de dados encaminhados à Coordenação Nacional de Pesquisa, como outras 13 Unidades Federadas brasileiras, para a análise dos dados e agrupadas nas cinco regiões geográficas (microrregiões).

Em 1994a Organização Mundial de Saúde (OMS) em conjunto com a União Internacional Contra Tuberculose e Doenças Pulmonares desenvolveram o inquérito mundial de resistência a drogas utilizadas no tratamento da tuberculose com a participação de 35 países, essas duas organizações empreenderam esforços para estabelecer um plano mundial de vigilância da resistência bacteriana aos medicamentos contra a tuberculose. Tal projeto envolveu a medida dos índices de prevalência da resistência das drogas utilizadas no tratamento da tuberculose, foram utilizados métodos padronizados de mensuração, para a comparabilidade, confiabilidade e validade dos resultados (PABLOS-MENDES 1998, BRAGA 2002, BRAGA 2003).

O Brasil participou do projeto sob a coordenação do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, do MS, que incluiu os pacientes assistidos em todas suas macrorregiões: Norte (Amazonas e Pará); Nordeste (Ceará, Pernambuco e Bahia); Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo); Sul (Santa Catarina e Rio Grande do Sul); e Centro-Oeste (Goiás e Distrito Federal)(BRAGA 2002).

Os dados levantados no Distrito Federal fazem parte dos dados da macrorregião Centro-Oeste, que por sua vez correspondem aos dados do Brasil.

Diferentemente de todas as outras regiões brasileiras, que utilizaram forma de tratamento com tomadas diárias e auto administradas de medicamentos, o DF utilizou e utiliza o esquema terapêutico auto administrado parcialmente intermitente, isto é, o primeiro mês de uso diário e os seguintes com frequência de 3 vezes por semana com doses ajustadas. As doses na fase intermitente são: 20mg/kg até máximo de 600mg ao dia para *isoniazida*; 40mg/kg até 2000mg ao dia para o etambutol; 20mg/kg até 600mg ao dia para *rifampicina*; 50mg/kg até 2000mg ao dia para a pirazinamida; 35mg/kg até 1000mg ao dia para a estreptomicina. A escolha dos medicamentos, entretanto, segue o mesmo padrão no DF e demais regiões (SERETARIA DE SAUDE DF 1987-1991).

Em geral em todas as regiões brasileiras o tratamento é feito na rede pública de saúde e os medicamentos fornecidos gratuitamente. O MS padronizou quatro esquemas terapêuticos. O esquema I é indicado para casos novos e se constitui de 2 meses de R + H + Z, seguidos por 4 meses de R + H. O esquema I reforçado é indicado para o retratamento de casos de

abandono e recidiva, sendo 2 meses de R + H + Z + E, seguido por 4 meses de R + H + E. O esquema II tem o período de 2 meses de R + H + Z mais 7 meses de R + H; está indicado para tratamento da meningite tuberculosa. Por último, o esquema III é utilizado na falência dos anteriores e constituído de três meses de estreptomicina (S) + etionamida (Et) + Z + E, seguido por 9 meses de E t + E.

Neste estudo, todos os pacientes incluídos com baciloscopia positiva foram considerados, exceto aqueles diagnosticados e tratados no DF, porém residentes em outras regiões.

No projeto original, foram incluídos 5138 pacientes com tuberculose pulmonar bacilífera admitidos para tratamento nas unidades de saúde do Programa de Controle da Tuberculose do Brasil no período entre 1995 e 1997. Foram separados em dois grupos: com e sem história de tratamento específico prévio. A resistência era, então, categorizada em primária ou adquirida, conforme a ausência ou presença de tratamento anterior nos dados coletados.

Os padrões de resistência foram classificados em mono resistência (uma única droga), multi resistência (isoniazida e rifampicina obrigatoriamente com ou sem outra droga), outros padrões (mais de uma droga – desde que não isoniazida e rifampicina simultaneamente).

CAPÍTULO 4

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados utilizou o teste do ki-quadrado para comparação das proporções. O nível de significância α foi de 5%. Devido à importância de se estimar o erro tipo II, no qual poder para cada comparação. Para tanto, o cálculo foi a *posteriori*, sendo necessário o tamanho do nenhuma diferença significativa é demonstrada quando de fato era existente, foi calculado o efeito w , estimado a partir da diferença real observada entre os dois grupos, admitindo que as proporções entre estes dois grupos devessem ser iguais. O tamanho do efeito w é habitualmente considerado pequeno, médio ou grande, a título de referência, quando igual a 0,1; 0,3 e 0,5; respectivamente. Foi utilizado o programa *Microsoft*® *Excel 2002* e, para o cálculo do poder e tamanho do efeito w , o programa *G*Power 3.0.3*.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

No período do estudo no Distrito Federal (DF) foram diagnosticados com tuberculose pulmonar 271 pacientes, dos quais 35 pacientes foram excluídos em função de não serem residentes no Distrito Federal. Dos 236 pacientes incluídos, 161 pacientes (68,2%) eram do sexo masculino e 75 pacientes (31,8%) do sexo feminino, os quais apresentaram idade entre a mínima de 15 e máxima de 86 anos; sendo o índice médio de idade por sexo de 41,5 e 36,7 anos, respectivamente. 60% do sexo feminino correspondem a idade de 15 a 34 anos e 53,41% ao sexo masculino a idade de 25 a 44 anos..A distribuição por sexo e idade pode ser vista na tabela 4.

Os resultados observados nestes 236 pacientes foram comparados àqueles obtidos a partir de um total de 4867 pacientes estudados no restante do Brasil. No DF, 214 pacientes (90,7%) eram virgens de tratamento, enquanto que 22 pacientes (9,3%) referiam antecedente de tratamento prévio. No restante do Brasil, esses valores foram 4024 (82,7%) e 843 (17,3%), respectivamente. A frequência de casos com e sem resistência a qualquer fármaco pode ser vista na tabela 5.

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes por sexo e faixa etária do Distrito Federal

Idade (anos)	Masculino		Feminino	
	<i>Frequência</i>	<i>%</i>	<i>Frequência</i>	<i>%</i>
15-24	14	8,69	15	20,00
25-34	49	30,43	30	40,00
35-44	37	22,98	9	12,00
45-54	30	18,63	12	16,00
55-64	22	13,66	3	4,00
65-74	6	3,73	5	6,67
75-84	1	0,62	1	1,33
85-94	2	1,24	0	0,00
Total	161	100	75	100

Tabela 5 - Frequência de pacientes estudados com sensibilidade aos fármacos testados ou com alguma resistência, conforme história de tratamento anterior.

	Brasil			Distrito Federal		
	<i>Sensível</i>	<i>Resistência</i>	<i>Total</i>	<i>Sensível</i>	<i>Resistência</i>	<i>Total</i>
Virgens de Tratamento	3680	344	4024 - 82.7%	196	18	214 - 90.7%
História de tratamento prévio	665	178	843 - 17.3%	19	03	22 - 9.3%
Total	4345 - 89.3%	522 - 10.7%	4867 - 100%	215 - 91%	21 - 9%	236 - 100%

Conforme se pode observar nas tabelas 6 e 7 nos gráficos 1a 4, não houve diferença estatisticamente significativa entre as prevalências, quaisquer que sejam os padrões, entre as resistências primária e adquirida no DF e no restante do Brasil. Em duas situações analisadas, os padrões de ‘qualquer resistência’ ou de ‘mono resistência’ para o tipo primário, as prevalências se mostraram virtualmente idênticas, traduzindo-se num tamanho de diferença ínfimo e implicando um poder reduzido. Não se observou no DF resistência ao etambutol, bem como, em concordância com o restante do Brasil, resistência à pirazinamida e à etionamida.

Tabela 6 - Prevalência da resistência primária no Distrito Federal e no restante do Brasil.

	Resistência Primária				
	DF %	BRASIL%	p	Tamanho do efeito w	Poder
Isoniazida	4,6	6,8	0,24	0,1972	100%
Rifampicina	2,0	1,5	0,52	0,1634	99%
Estreptomicina	6,6	4,3	0,15	0,2080	100%
Qualquer resistência	9,2	9,3	0,94	0,0088	9%
Monorresistência	6,6	6,9	0,89	0,0200	25%
Multidroga	1,0	1,2	0,85	0,0676	99%
Outros padrões	1,5	1,3	0,76	0,0902	99%

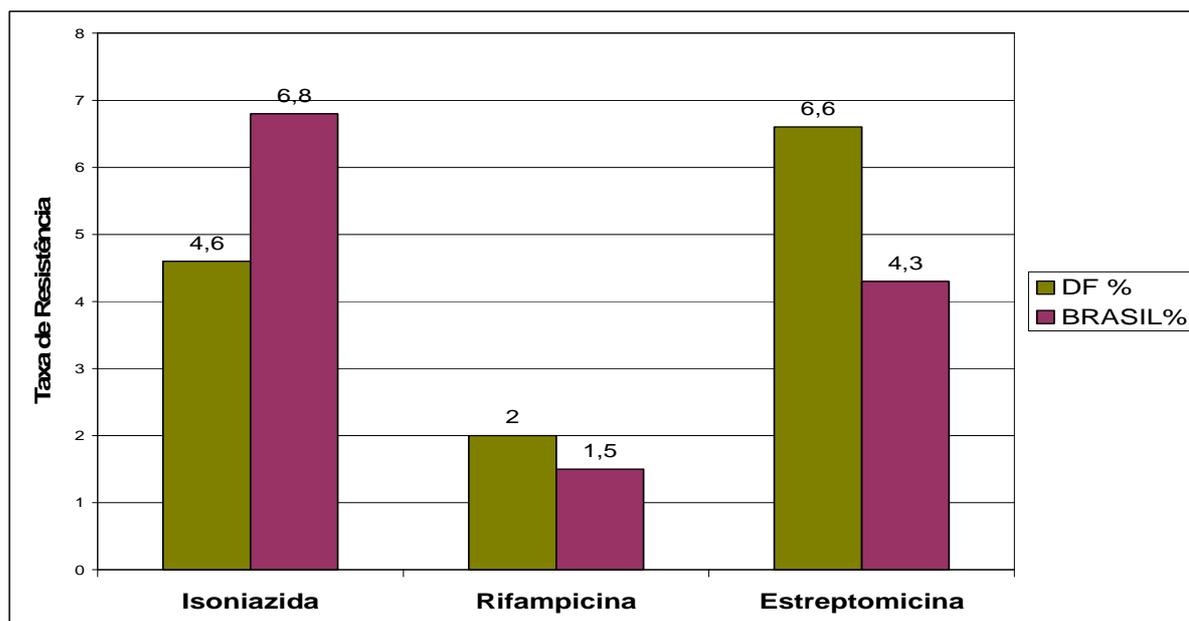


Gráfico 1 - Prevalência da resistência primária por fármaco no Distrito Federal e no conjunto das demais regiões do Brasil.

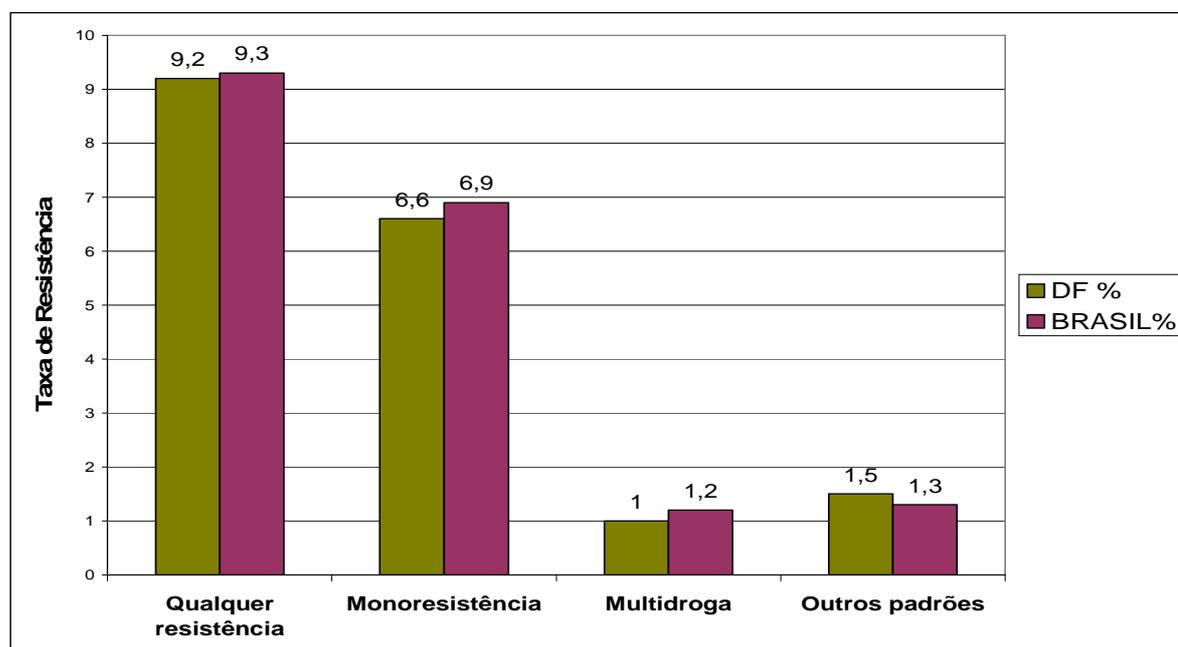


Gráfico 2 - Prevalência dos padrões de resistência primária no Distrito Federal e no conjunto das demais regiões do Brasil.

Tabela 7 - Prevalência da resistência adquirida no Distrito Federal e no restante do Brasil.

	Resistência Adquirida				
	DF %	BRASIL%	p	Tamanho do efeito w	Poder
Isoniazida	15,8	21,9	0,59	0,1634	99%
Rifampicina	0,0	11,7	0,13	1,0000	100%
Estreptomicina	15,7	9,1	0,38	0,2650	100%
Qualquer resistência	15,8	26,8	0,39	0,2580	100%
Monorresistência	5,3	13,7	0,33	0,4444	100%
Multidroga	0,0	10,2	0,16	1,0000	100%
Outros padrões	10,5	2,9	0,07	0,5730	100%

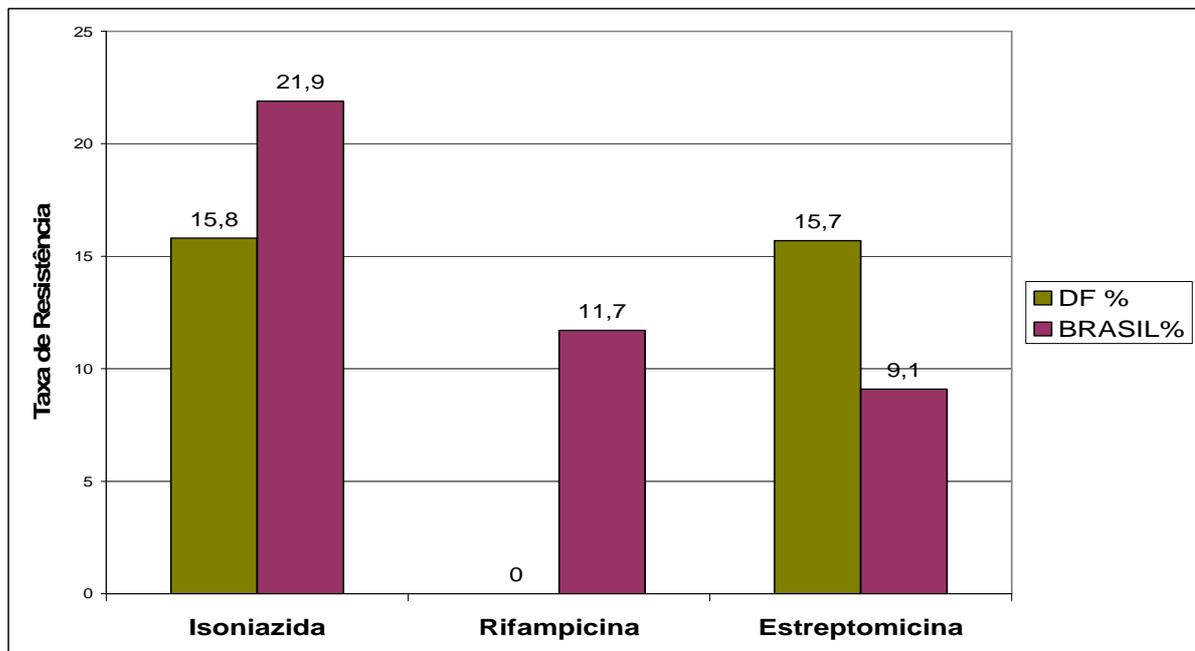


Gráfico 3 - Prevalência da resistência adquirida por fármaco no Distrito Federal e no conjunto das demais regiões do Brasil.

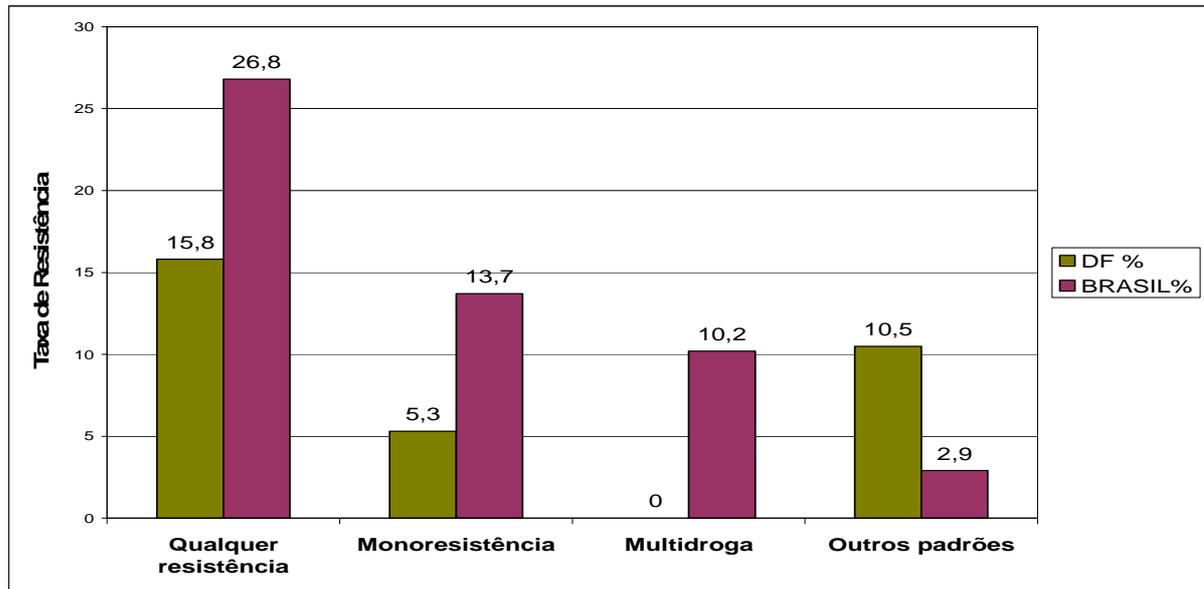


Gráfico 4 - Prevalência dos padrões de resistência adquirida no Distrito Federal e no conjunto das demais regiões do Brasil.

Na tabela 8, pode-se observar que a similaridade de taxa de resistência se faz presente entre as diversas regiões brasileiras: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. Ainda quando se analisam os dados do DF frente aos dados das regiões brasileiras separadamente, não se observa qualquer discrepância que possa ser traduzida em heterogeneidade de taxas, já que não há diferença estatisticamente significativa.

No que se refere aos pacientes excluídos do estudo por serem não residentes no DF, apesar de diagnosticados e tratados neste local, não se observa diferença significativa na distribuição por faixa etária ($p = 0,95$), embora exista na distribuição por sexo: apresentam-se os índices de 51,4% feminino e 48,6% masculino entre não residentes comparados aos índices de 31,8% e 62,2% entre residentes, respectivamente ($p = 0,02$). Entretanto, os índices de tratamento prévio (9,3% entre residentes e 2,8% entre não residentes; $p = 0,20$) e os índices de resistência a qualquer fármaco (8,9% entre residentes e 8,6% entre não residentes; $p = 0,95$) não diferiram estatisticamente.

Tabela 8 - Prevalência dos tipos de resistência em função da região brasileira.

Região	Resistência (%)		
	<i>Primária</i>	<i>Adquirida</i>	<i>Multidroga</i>
Norte	10,60	26,00	2,50
Nordeste	6,30	19,10	2,20
Sudeste	9,30	21,20	2,90
Sul	9,20	28,10	1,60
Centro-Oeste	9,90	18,30	0,80
Distrito Federal	8,10	17,40	0,70
p	0,89	0,45	0,84

CAPÍTULO 6

DISCUSSÃO

O desenvolvimento de índices mais elevados de resistência bacteriana às drogas para tratamento da tuberculose, especialmente quando se trata de resistência a múltiplas drogas, está relacionado ao contato do microrganismo com estes fármacos (MITCHISON, 2004). Essa resistência é classificada como adquirida, quando o próprio indivíduo se submeteu ao tratamento previamente, ou classificada como primária, quando o indivíduo infectado contraiu o bacilo de outrem.

Disso decorre que se podem esperar índices de resistência mais elevados em função do grau de ineficiência do tratamento. Entenda-se por ineficiência fatores ligados não somente à eficácia das drogas, mas ao sistema de administração e a todo conjunto de fatores ligados à sua utilização na comunidade.

Os dados do presente estudo evidenciam uma semelhança dos índices de resistência entre o Distrito Federal (DF) e o restante do Brasil. Primeiramente é preciso questionar a presença de possíveis vieses. Fatores ligados ao perfil dos pacientes estudados, como a prevalência de AIDS na amostra, de alcoolismo, de uso de drogas ilícitas, de outras morbidades, podem interferir na adesão ao tratamento (DINIZ, 2003). Independentemente de alguma possível diferença entre o Distrito Federal e o restante do Brasil no que diz respeito a algum destes fatores, Diniz *et al* (CHANG, 2006) relataram um índice de abandono virtualmente idêntico: 25,7% para o Distrito Federal e 25,9% para o restante do Brasil.

A tuberculose afeta mais no período produtivo no sexo masculino como no sexo feminino, sendo que 60% das mulheres correspondem à idade de 15 a 34 anos, enquanto no sexo masculino 53,41% corresponde a idade de 25 a 44 anos (Tabela 4). No sexo feminino quando a infecção é contraída em idade reprodutiva, são mais susceptíveis de adoecer gravemente, além de apresentar maior risco de infecção pelo HIV, que o sexo masculino (WHO 1998).

Outros fatores ligados a um sistema de saúde mais eficiente, embora não mensurados, não parecem existir, tendo em vista que as mesmas diretrizes norteiam a atuação das unidades de controle da tuberculose. Tampouco a forma de administração dos medicamentos, auto-administrada em todo o país.

A questão do conjunto de drogas disponibilizadas para tratamento pode ter uma importância direta em relação ao surgimento de bacilos resistentes (TOMAN 2004). A não adição de pirazinamida ao esquema terapêutico, por exemplo, avaliada em estudo que comparou quatro esquemas intermitentes com um esquema diário, foi capaz de suscitar uma taxa de recidiva em um ano mais de quatro vezes maior, comparada àquela em que a pirazinamida esteve presente. Novamente, o DF segue as mesmas recomendações no tocante aos fármacos utilizados, diferindo tão somente pela forma intermitente a partir do segundo mês de tratamento.

De fato, em revisão sistemática recente, o esquema parcialmente intermitente com três doses por semana, após fase inicial contínua tal como realizado no DF, parece atingir as menores taxas de recidiva juntamente com o esquema de tomadas diárias. A razão de chances nestes dois esquemas foi significativamente menor que aqueles totalmente intermitentes ou com menor frequência semanal (BURMAN, 2006).

Conquanto o tratamento parcialmente intermitente empregado por mais de 20 anos no DF não tenha resultado índices de resistência bacteriana diferentes, que nas demais regiões brasileiras é preciso cautela na sua extrapolação. Burman *et al* (WEINER, 2005) observaram uma relação entre a aquisição de resistência à rifampicina e contagem de células CD4 muito baixa nos pacientes infectados pelo HIV. Nesse mesmo estudo, apontaram uma tendência à associação entre essa resistência à rifampicina e o tratamento intermitente com duas tomadas semanais na fase inicial ($p = 0,15$) e também com o não uso de terapêutica anti retroviral nos primeiros dois meses de tratamento da tuberculose ($p = 0,05$).

Considerando o nível de concentração plasmática dos fármacos em tratamento com duas tomadas semanais, postularam que num contexto de imunodepressão, concentrações baixas de rifamicina ao final de intervalos prolongados podem permitir a replicação seletiva de micobactérias resistentes (WEINER, 2005).

Neste sentido, Li *et al* (LI 2005) também estudaram pacientes com tuberculose e infecção pelo HIV, observando um risco relativo de 6,4 para resistência adquirida à rifampicina, quando esta foi administrada de forma intermitente desde o início do tratamento.

Dada à multiplicidade de fatores envolvidos, é difícil imputar através de estudos observacionais a forma intermitente de tratamento como exclusivamente responsável pela falência, recidiva ou surgimento de resistência. No Burundi (LI 2005), uma amostra de 496 casos novos evidenciou o índice de 16,1% de resistência a qualquer droga (2% à rifampicina).

O estudo foi realizado após 11 anos no país do programa DOTS, utilizando esquema parcialmente intermitente. Esses são níveis acima das médias africanas. Um possível viés diz respeito à prevalência de infectados pelo HIV. Por outro lado, na Índia (WHO, 1998), em ensaio clínico controlado totalmente intermitente, não houve surgimento de resistência primária à rifampicina.

Nesse estudo, a similaridade de grupo populacional, índice de abandono, sistema de saúde e conjunto de fármacos empregados no tratamento reúne oportunidade ímpar de observar o efeito da forma parcialmente intermitente, utilizada desde 1974 no DF, sobre a resistência micobacteriana, comparada à forma terapêutica diária.

Deste modo, os dados do presente estudo permitem concluir que os índices de resistência são similares entre os dois grupos.

CONCLUSÃO

Os índices de resistência (primária ou adquirida) avaliados em diferentes padrões como mono resistência, multidroga e outros, são similares entre o Distrito Federal (que oferece o tratamento parcialmente intermitente) e as demais regiões do Brasil (que oferecem o tratamento de forma diária).

Comentários

O tratamento parcialmente intermitente resultou muito eficaz, e talvez ligeiramente mais vantajoso que o tratamento diário. Mesmo fazendo totalmente auto-administrado atingiu as metas recomendadas pelo Ministério da Saúde e pela OMS, mostrando que o tratamento parcialmente intermitente aplicado no Distrito Federal pode ser aplicado também nas outras regiões do Brasil. É possível esperar resultados mais satisfatórios, uma vez que com a estratégia do tratamento supervisionado (DOTS, TDO, TRADO), fica garantida a tomada do medicamento, e com isto a melhora da adesão, redução do risco de transmissão da doença na comunidade e assim evitar o aparecimento de cepas resistentes às drogas anti-tuberculosas.

REFERÊNCIAS

- 1) Abbate EH, Palmero DJ, Castagnino J, Cufre M, Doval A, Estevan R, Kuriger A, Limongi L, Moroña E, Musela R, Pida C, Putruele AM, Tencos, Vescovo M. Tratamento de la tuberculosis. Guia práctica elaborada por la Sección Tuberculosis, Asociación Argentina de Medicina Respiratória. Medicina (B.Aires) v.67 n.3 maio/jun. 2007.
- 2) Acuña L G. Evolución de la terapia antimicrobiana: lo que era, lo que es y lo que será. Rev. Chil Infect 2003; 20 (supl 1): S7-S10.
- 3) Aguado JM. Tuberculosis. Protocolos Clínicos S.E.I.M.C. Madrid.
- 4) Amarante JM, Cunha Neto RD, Freire HG. Descoberta de casos de tuberculose no Distrito Federal – 1982 a 1991. Brás. Méd. 31 (3-4): 33-39, jul - Dez. 1994.
- 5) Amarante JM, Mendes MFR, Assis MCM. Cinco anos de quimioterapia intermitente auto-administrada da tuberculose no Distrito Federal. Brás. Méd 30(1-2): 30-34. Jan - jun.1993.
- 6) Ayvaziam JF. History of tuberculosis; Tuberculosis, a comprehensive internacional approach. New York 1993.
- 7) Bethlem N. Pneumologia .4ªed. São Paulo: Atheneu; 1995.
- 8) Braga JU, Barreto AMW, Hyjjar MA. Inquérito epidemiológico da resistência as drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte II: validade e confiabilidade das medidas. Bol. Pneumol Sanit 2002; 10(2): 71-77.
- 9) Braga JU, Barreto AMW, Hyjjar MA. Inquérito epidemiológico da resistência as drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte III: Principais resultados. Bol. Pneumol Sanit 2003; 11(1): 76-81.
- 10) BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Controle da tuberculose. 5ªed. Rio de Janeiro. 2002
- 11) BRASIL. Ministério da Saúde. FUNASA. CRPHB. Controle da tuberculose. Uma proposta de integração Ensino-serviço. 2002.
- 12) Burman W, Benator D, Vernon A et al. Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173(3):350-356.
- 13) Cad. Saúde Pública v.23 n.4 Rio de Janeiro abr. 2007. ARTIGO ARTICLE
- 14) Caminero JA, Pavon JM, Rodriguez de CF et al. Evaluation of a directly observed six months fully intermittent treatment regimen for tuberculosis in patients suspected of poor compliance. Thorax 1996; 51(11):1130-1133.

- 15) Caminero JA. Guía de la tuberculosis para Médicos especialistas. UICTER 2003 Paris – França
- 16) Canetti G, Grosset J, Collection « Techniques de Base » Techniques et indications des examens bacteriologiques em tuberculose. Editions de la Tourelle 94-st Mande.
- 17) Canetti G. Resistência del bacilo de la tuberculosis ala quimioterapia. Am review of resp dis. 92:687, nov 1965.
- 18) Castelo A, Jardim JR, Goihman S et al. Comparison of daily and twice-weekly regimens to treat pulmonary tuberculosis. Lancet 1989; 2(8673):1173-1176.
- 19) Castelo Filho A. Tratamento intermitente para tuberculose pulmonar: oportunidade de uso no Brasil Jornal de Pneumologia 19(1):50-51, março 1993.
- 20) CATEDRA DE TISIOLOGIA. Tisiologia. 2ª ed. Ed EUDEBA 1975.
- 21) Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154(4 Pt 1):1034-1038.
- 22) Chaisson RE, Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1996, 154: 1034-1038.
- 23) Chang KC, Leung CC, Yew WW, Chan SL, Tam CM. Dosing schedules of 6-month regimens and relapse for pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174(10):1153-1158.
- 24) Comitê de expertos da OMS em hanseníase. Quinto informe. Genebra 1997. Serie de informes técnicos da OMS, No.607.
- 25) Controlled trial of four thrice-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. Lancet 1981; 1(8213):171-174.
- 26) Controlled trial of intermittent regimens of rifampicin plus isoniazid for pulmonary tuberculosis in Singapore. Lancet 1975; 2(7945):1105-1109.
- 27) Crofton J, Horne N, Miller F. Clinical Tuberculosis. 2ªed. Ed Macmillan Education LTD 1999.
- 28) Daniel TM. The arigins and precolonial epidemiology of tuberculosis enthe americas: cam we figure themout?. Int J Tuberc Lung Dis. 2000 (4).
- 29) Dalcomo MP, Andrade MKN, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. Ver. Saúde Publica 2007;4(Supl. 1): 34-42.
- 30) Davies AL. tuberculosis a comprehensive internacional approach New York 2000. 2a Ed.
- 31) Diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis en Argentina: resultados de una encuesta nacional

- 32) Diniz LS, Gerhardt G, Miranda JA, Manceau JN. Efetividade do tratamento da tuberculose em 22 municípios de capitais brasileiras e Distrito Federal. *Bol Pneumol Sanit* 2003; 11(1):5-14.
- 33) Espinal M. Quais son los distintos tipos de resistência? *Tuberculosis* 2ªed. Publicação Científica y técnica no. 617. OPS/OMS. 2006.
- 34) Evaluation of a non-rifampicin continuation phase (6HE) following thrice-weekly intensive phase for the treatment of new sputum positive pulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc* 2007; 54(2):84-90.
- 35) Farga V. Resumen de las conferencias del Dr. Mitchison. *Rev Chil Enf Respir* 18: 206-215 2002.
- 36) Farga V. *Tuberculose*. 2ª Ed. Ed. Mediterraneo. 1992.
- 37) Feldman WH, Hinshaw HC. Effects of streptomycin on experimental tuberculosis in guinea pigs. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1944;19: 593-599 6)
- 38) Ferreira JC. Aspectos Terapêuticos da tuberculose. *Brasília Medica*. Vol.6-No 2, abr-jun. 1971.
- 39) Ferreira JC. *Tuberculose em Brasília*. Brasília Medica. Vol.6-No 1, jan-mar. 1971.
- 40) Fiuza de Melo FA, Penteado CB, Almeida, A de E et al. Resistência pós-primária do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas antituberculosas segundo os antecedentes terapêuticos em uma unidade de referência na cidade de São Paulo. *Bol. Pneumol. Sanit.*, Dez 2002, vol.10, no.2
- 41) Florentino C A. Programa de controle da tuberculose “Coração do Brasil”. *Bol of Sanit Panam* 83(5). 1977.
- 42) Florentino CA. Coordenação de tuberculose do Distrito Federal. I – Situação da tuberculose em Brasília. *Rev. Divisão Nac. tuberculose e outras Doenças Respiratórias*. Vol. 17, No 65. jan - mar. 1973.
- 43) Fox W. Estado actual de la quimioterapia acortada de la tuberculosis. *Bol UICT* 1978 53 (4): 27-32. DE PAULA A. tuberculose. ontem, hoje e amanhã. *JBM* vol 55. No 1 1988.
- 44) Frieden K. Que es la quioterapia intermitente y cual es el fundamento científico dew la intermitencia?. In *tuberculosis deteccion de casos, tratamiento y vigilância*. Toman K. 2ª ed. OPS, OMS 2006.
- 45) FUNASA. *Tuberculose, Guia de vigilância epidemiológica*. 1ª ed. MS/FUNASA 2002.
- 46) Garcia C P. Resistencia bacteriana em Chile. *Ver. Chil Infect* 2003; (Supl 1): S11 – S23.
- 47) Gomez JLM. *Tuberculosis respiratória*. Documentros clínicos SEMERGEN. Espana.

- 48) Goodman LS, Gilman AG. As bases farmacológicas da terapêutica. 7ªed. Ed Guanabara 1987.
- 49) Haas F, Haas SS, The origins of mycobacterium tuberculosis and the notion of its contagiousness; em Row WN, Garay SM. Tuberculosis, Ed Little Brown Cy. Boston 1996.
- 50) Hinshaw HC, Feldman WH, Preutz KH. Streptomycin in the treatment of clinical tuberculosis. Am Rev Tub 1946; 54: 191-203
- 51) Hinshaw HC, Feldman WH. Streptomycin in the treatment of clinical tuberculosis. Proc Meet Mayo Clinic 1945; 20: 313-318
- 52) Hinshaw HC, McDermott W. Thiosemicarbazone therapy of tuberculosis in humans. Am Rev Tuberc 1950; 61:145-157 14
- 53) Hong YP, Kim SC, Chang SC et al. Comparison of a daily and three intermittent retreatment regimens for pulmonary tuberculosis administered under programme conditions. Tubercle 1988; 69(4):241-253.
- 54) Hyjjar MA, Gerhardt G, Teixeira GM, Procopio MJ. Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil. Rev Saúde Publica 2007; 41(supl. 1): 50-58.
- 55) Hyjjar MA, Procopio MJ, Freitas LMR, Guedes R, Bethlem EP. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. Pulmão RJ 2005; 14(4):310-314.
- 56) Imazi, MS; Siqueira, MD. Red de Laboratorios Provinciales de Tuberculosis en Argentina.
- 57) Karlson AG. The in vitro activity of ethambutol against tubercle bacilli and other microorganisms. Am Rev Respir Dis. 1961. v 84.
- 58) Kent JH. Clinicas Medicas da América do Norte: Tuberculose. Ed. Interlivros. Vol.6/1993.
- 59) Kopanoff DE, Kilburn JO, Glassroth JL, Snider DE, Farer LS, Good RC. A continuing survey of tuberculosis primary drug resistance in the United States: March 1975 to November 1977. A United States Public Health Service cooperative study. Am Rev Resp Dis 1978;118:835-42.
- 60) Kritski AL, Conde MB, Muzzy de Souza GR. Tuberculose. Do ambulatorio a enfermaria. 3a Ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2004.
- 61) Kusano MSE, Assis MCM. Tendência da morbimortalidade por tuberculose no Distrito Federal – Brasil. Brasília Medica 2000; 37(3/4): 93-98.
- 62) Lehmann, J. Paraminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis. Lancet, Jan.5, 1946: 15-16

- 63) Li J, Munsiff SS, Driver CR, Sackoff J. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. *Clin Infect Dis* 2005; 41(1):83-91.
- 64) Margalith P, Beretta G. Rifomycin XI. Taxonomic study on *Streptomyces mediterraneinov. Sp.*. *Mycopathol. Mycol Appl.* 1961; 13: 321-330.
- 65) Marks GL, in *Clinicas Medicas da America do norte, tuberculose* Editor J.B. Bass jr. Vol 6/1993.
- 66) Mckenzie D, Malone L, Kushner S. The effect of nicotinic acid amide on experimental tuberculosis im white mice. *J Lab Clin Med* 1949; 33: 1249
- 67) Mitchison DA, Antimicrobial therapy of tuberculosis: justification for currently recommended treatment regimens. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25(3):307-315.
- 68) Mitchison DA, *British méd journal.* 23.may.1963.
- 69) Mooman LJ. *La tuberculosisde lkos grandes genios.* Buenos Aires 1944.
- 70) Morell V. Mummy settles TB antiquity Dbate. *Science* 1994: 263.
- 71) Murray JF. The white plague: down and out, or up and coming?. *Am Rev Respir Dis*, 1989.140.
- 72) Mwandumba HC, Squire SB. Fully intermittent dosing with drugs for treating tuberculosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD000970.
- 73) OMS. *TB/HIV Manual clínico.* 1998.
- 74) OMS. *TB/HIV: Manual Clínico.* 2^a ed. 2004.
- 75) Osornio JL, Sifuentes J, Ponce-de-León LA, Camacho-Mezquita FE, Bobadilla-del-Valle JM, Infante-Suárez ML, Ramírez-Fernández N, Hernández-Gómez L. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes mexicanos. *Rev. Inv. Clin.* Vol. 47 - No. 4 Jul-Ago 1995, PP. 273-281
- 76) Pablos-Mendes A, Raviglione MC, Lazio A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo L, Cohn DL, Weezenbeek CSBL, Kim SJ, Chauked P, Nunn P. Global surveillance for antituberculosis drug resistance, 194-1997. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1641-1649.
- 77) Perez LA, Ochoa EG, Estrada GH, Castro EP. Elementos del diagnóstico clínico y el tratamiento de la tuerculosis. *Rev. Cubana Méd Gner integr* 1996; 12(1): 59-68.
- 78) Ramos RG, Lado FLL, Bastida V, Bernal MLPM, Barron ACO. Tratamiento actual de la tuberculosis. *An. Méd. Interna (Madrid)* v.20 n.2 feb.2003.
- 79) Pinto M. E, Aiza Alvarez T, Ordoñez J, Urquide M. Nuestra experiencia sobre tratamientointermite, com drogas de primera linea en tuberculosis pulmonar. *Sociedad Boliviana de Tisiologia y Enfermedades del torax. Memorias I Jornadas Bolivarianas y IV Jornadas Nacionales de Neumotisiologia.* octubre de 1975.

- 80) Relatório do PCT do DF. Avaliação do desempenho do PCT do Distrito Federal. Brasília 2008.
- 81) Rev. Serv. Nac.TB 1962. Aumenta a incidência de tuberculose no DF. Rev. Serv. Nac.Tuberculose. Vol. 6, No 23, 1962.
- 82) Ribeiro SA, Amado VM, Camelier AA, Fernandes MMA, Schenkman S. Estudo caso-controle de indicadores de abandono em doentes com tuberculose. J Pneumol 2000; 26(6):291-296.
- 83) Rodhschild BM, Martin LD, Lev G. Mycobacterium Tuberculosis Complex DNA from an extinct bison dated 17000 years before the present. Clin Infet Dis: 2001 (33).
- 84) Rossman MD, Macgregor RR. Introducción y breve historia em tuberculosis. Ed. McGraw-Hill. Interamericana, México 1995
- 85) Rom WN, Garey, SM. Tuberculosis. 1ªed. Ed. Little, Brown and Company. 1996.
- 86) Rosemberg J, Tarantino AB. Doenças pulmonares. 4ªed. Ed. Guanabara Koogan 1997.
- 87) Rosemberg J. Tuberculose- aspectos historicos, realidades, seu romantismo e transculturação. Bol Pneumologia Sanitária.1999(7).
- 88) Salfinger M. In Rom WN, Garey S. Tuberculosis. 1ªed. Ed. Little, Brown and Company 1996.
- 89) Sanders M, Van DA, Ntakirutimana D et al. Rifampicin mono-resistant Mycobacterium tuberculosis in Bujumbura, Burundi: results of a drug resistance survey. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10(2):178-183.
- 90) Santha T. Treatment of pulmonary tuberculosis with short-course chemotherapy in south India – 5-year follow up. Tubercle, 1989, 70: 229-234.
- 91) SECRETARIA DE ESTADO DE SAUDE DO DF. Cadernos de atenção básica-no 6. Manual Técnico para o Controle da Tuberculose. Brasília 2007.
- 92) SECRETARIA DE SAUDE DO DF. Manual de Normas do Programa de Controle da Tuberculose do DF.1ª ed. 1987.
- 93) SECRETARIA DE SAUDE DO DF. Manual de Normas do Programa de Controle da Tuberculose do DF.2ª ed. 1991.
- 94) Shatz A, Bugie E, Wasksman S. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. Proc Soc Exper Biol.& Med, 1944;55:66-69
- 95) Silva N. Historia em G Montaner LJ. Compendio de Tisiologia . Ed Lopes Libreros.1978.
- 96) Streptomycin treatment of tuberculosis. A Medical Research Council Investigation. BMJ 1948; 2;769-782

- 97) Tapia M e col. Los resultados del tratamiento de la tuberculosis pulmonar con estreptomina, basados en el estudio de 200 casos. Estatística de 1947 da Estância Sanatorial do Caramulo, pg. 35-56
- 98) Tapia M e col. Nuestra experiencia sobre el tratamiento de la tuberculosis por la estreptomina. (1948). Liv Luso-Espanhola, L^a
- 99) Te Water Naude JM, Donald PR, Hussey GD et al. Twice weekly vs. daily chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(5):405-410.
- 100) Toman K. Como se desarrolla la farmacorresistencia? Tuberculosis case detection, treatment and monitoring: Questions and answers. 2^a ed. WHO. 2004.
- 101) Toman K. Tuberculosis case detection, treatment and monitoring: Questions and answers. 2^a ed. WHO. 2006.
- 102) Treatment of tuberculosis with PAS and streptomycin: preliminary report. *BMJ* 31 Dec. 1949:1521.
- 103) Weiner M, Benator D, Burman W et al. Association between acquired rifampicin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40(10):1481-1491.
- 104) WHO. A controlled comparison of a twice-weekly and three once-weekly regimens in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the WHO*, 1970, 43: 143-206.
- 105) WHO/TB/97.220. Tratamiento de la tuberculosis. Directrices para los Programas Nacionales. 2^a ed. 1997.
- 106) World Health Organization. Antituberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global Project on Antituberculosis drug resistance surveillance in 1994–1997. WHO ed. Geneva, 1998.
- 107) Vaccarezza RF. Sobre arte y tuberculosis. Ed Troquel BA 1981.
- 108) Zurita C. La curiosa historia de un pequeño bacilo. Conferencia 20 de junio 1964.

APÊNDICES

Apêndice “A”

Ficha Epidemiológica

Identificação do Paciente

Nome: _____ Hosp: _____ Reg: _____
 Endereço: _____ Entorno: _____
 Telefone de contato: _____ Idade: _____
 Sexo: M () F () HIV: _____ Ocupação: _____

Caracterização do Tratamento

Já fez tratamento para tuberculose? Sim () Não () Não sabe ()
 Já teve tosse e catarro mais de quatro semanas alguma vez antes? Sim () Não () Não sabe ()
 Antes desta Doença, já teve tosse e catarro com sangue? Sim () Não () Não sabe ()
 Já se internou com doença do pulmão? Sim () Não () Não sabe ()
 Há alguma suspeita de tratamento anterior para tuberculose? Sim () Não () Não sabe ()
 Unidade de Saúde em que foi atendido: _____

Quadro de drogas do tratamento anterior

Droga usada	Tempo de uso	Frequência
Isoniazida	_____	_____
Rifampicina	_____	_____
Pirazinamida	_____	_____
Estreptomina	_____	_____
Etambutol	_____	_____
Etionamida	_____	_____

