LIA LUZITANA CARDOZO DE ^{B.S}CASTRO

Ø

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA EFICÁCIA E TOXICIDADE DE ALGUMAS
ASSOCIAÇÕES MEDICAMENTOSAS } NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR
... }

TESE APRESENTADA À FACULDADE DE
SAÚDE PÚBLICA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO, DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA, PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE "DOUTOR EM SAÚDE PÚBLICA".

ORIENTADOR: PROF. ROBERTO BRÓLIO

SÃO PAULO
1981

AGRADECIMENTOS

Agradeço:

Ao Professor Roberto Brólio, pela segura orientação e extrema dedicação que me dispensou durante a realização deste trabalho.

Aos docentes da disciplina de fisiologia pelas sugestões recebidas.

Aos Professores Sabina Léa Davidson Gotlieb, Augusto da Costa Santiago, Donald Wilson, Milton Artur Ruiz e Pedro Christiano pela inestimável colaboração.

À Doutora Anita Wassermann Lombello, Diretora Técnica Auxiliar do Hospital Guilherme Alvaro, pelo estímulo e colaboração que me prestou para a realização deste trabalho.

Aos funcionários do laboratório e do Serviço de arquivo médico e estatística do Hospital Guilherme Alvaro, pela sua colaboração na execução das provas de laboratório e levantamento de dados.

À Senhora Leda Correia Porto de Campos Caramo, pela revisão das referências bibliográficas.

À Senhora Ana Angel e demais funcionários da seção de pós-graduação da Faculdade de Saúde Pública, pela cordialidade e interesse que sempre me dispensaram.

À Senhora Nyelse Sã Trench Martins, pelo seu cuidadoso trabalho de datilografia.

RESUMO

O presente trabalho estuda a eficácia e a toxicidade de algumas associações medicamentosas no tratamento da tuberculose pulmonar em 119 doentes hospitalizados. O critério de seleção dos doentes foi o da normalidade das provas de função hepática, renal, taxa de glicemia e da contagem de plaquetas, antes do início do tratamento, em doentes com tuberculose pulmonar comprovada pelo exame bacteriológico. Foram estudados quatro esquemas terapêuticos: isoniazida-estreptomicina-etambutol, isoniazida-etambutol-rifampicina, etionamida-pirazinamida-rifampicina e etionamida-pirazinamida-etambutol. Os dois primeiros esquemas destinados ao tratamento inicial e os outros dois ao retratamento. A aplicação de testes estatísticos para os dois primeiros esquemas evidenciou que as associações isoniazida-estreptomicina-etambutol e isoniazida-etambutol-rifampicina apresentam o mesmo grau de eficácia. Não houve diferença significativa entre as mesmas quanto às alterações produzidas nas provas de laboratório, porém o regime isoniazida-estreptomicina-etambutol apresentou maior número de reações adversas que o esquema isoniazida-etambutol-rifampicina. Para os esquemas etionamida-pirazinamida-rifampicina e etionamida-pirazinamida-etambutol, estudados em reduzido número de doentes, não foi feita análise estatística, tendo sido descritos os resultados encontrados.

SUMMARY

The present paper is a study of the efficacy and toxicity of some association of drugs used for treatment of pulmonary tuberculosis on 119 hospitalized patients. Criteria for selection of patients were: normal liver function tests, glycaemia, plated count and in come. Four therapeutic associations were studied: Isoniazid-Streptomycin-Ethambutol; Isoniazid-Ethambutol-Rifampcin; Ethionamide-Pyrazinamide-Ethambutol . The two first associations were used for initial treatment and the other two for retreatment. Significance tests showed no differences between the first two associations regarding efficacy whereas Isoniazid-Streptomycin-Ethambutol showed a larger number of adverse reactions than did Isoniazid-Ethambutol-Rifampcin. The other two associations on account of the small number of patients studied, were not analysed statistically, results being only described.

ÍNDICES

ÍNDICE

	Página
RESUMO	iv
SUMMARY	vi
ÍNDICES	viii
Índice de Tabelas	ix
Índice de Siglas	xiv
INTRODUÇÃO	2
1. Evolução dos conhecimentos sobre as drogas anti- tuberculose	2
2. Reações adversas produzidas pelas drogas anti- tuberculose	16
3. Interações ou substâncias que inibem a ação das drogas	25
4. Conceito e importância das associações medica- mentosas no tratamento da tuberculose pulmonar	30
OBJETIVOS	37
MATERIAL E MÉTODOS	39
RESULTADOS E COMENTÁRIOS	44
CONCLUSÕES	124
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	127
ANEXO	136

ÍNDICE DE TABELAS

	Página
TABELA 1 - PESO DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR DO SEXO MASCULINO, SEGUNDO A IDADE	45
TABELA 2 - PESO DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR DO SEXO FEMININO, SEGUNDO A IDADE	46
TABELA 3 - HÁBITOS DE FUMAR E BEBER DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO DE DOENÇA ANTERIOR AO TRATAMENTO	48
TABELA 4 - EXTENSÃO ANATOMO-RADIOLÓGICA DAS LESÕES DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO A POSITIVIDADE DA BACILOSCOPIA	51
TABELA 5 - ESQUEMA DE TRATAMENTO DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO A CONDIÇÃO DE INTERNAÇÃO	52
TABELA 6 - ESQUEMAS DE TRATAMENTO DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR. SEGUNDO A POSITIVIDADE DA BACILOSCOPIA	54
TABELA 7 - PROBABILIDADE DE NÃO CONVERSÃO DO ESCARRO, SEGUNDO O TEMPO E SEQUÊNCIA DO TRATAMENTO, PELO ESQUEMA HMS	56
TABELA 8 - PROBABILIDADE DE NÃO CONVERSÃO BACTERIOLÓGICA DO ESCARRO, SEGUNDO O TEMPO E SEQUÊNCIA DE TRATAMENTO PELO ESQUEMA HMR	57
TABELA 9 - DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR COM REAÇÕES ADVERSAS, SEGUNDO O ESQUEMA DE TRATAMENTO	59
TABELA 10 - TIPOS DE REAÇÕES ADVERSAS EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O ESQUEMA DE	

	x.
	Página
TRATAMENTO	62
TABELA 11 - ALTERAÇÕES DO ERITROGRAMA EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA HMS, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO	65
TABELA 12 - ALTERAÇÕES DO ERITROGRAMA EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA HMR, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO	66
TABELA 13 - ALTERAÇÕES DA FÓRMULA LEUCOCITÁRIA EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA HMS, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO	67
TABELA 14 - ALTERAÇÕES DA FÓRMULA LEUCOCITÁRIA EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA HMR, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO	70
TABELA 15 - ALTERAÇÕES DA CONTAGEM DE PLAQUETAS EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO	72
TABELA 16 - ALTERAÇÕES DA VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.....	76
TABELA 17 - ALTERAÇÕES DO EXAME QUIMIOCITOLÓGICO DE URINA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA HMS, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO	77
TABELA 18 - ALTERAÇÕES DO EXAME QUIMIOCITOLÓGICO DE URINA EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA HMR, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO	79

TABELA 19 - ALTERAÇÕES DA GLICEMIA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO	81
TABELA 20 - ALTERAÇÕES DA UREMIA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO	83
TABELA 21 - ALTERAÇÕES DA FOSFATASE ALCALINA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO	85
TABELA 22 - ALTERAÇÕES DA TRANSAMINASE-PIRÚVICA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO	87
TABELA 23 - ALTERAÇÕES DA TRANSAMINASE-GLUTÂMICO-OXALACÉTICA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO	88
TABELA 24 - ALTERAÇÕES DA BILIRRUBINA DIRETA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO	91
TABELA 25 - ALTERAÇÕES DA BILIRRUBINA TOTAL DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO	92
TABELA 26 - OCORRÊNCIAS SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO PELO ESQUEMA EPR	95
TABELA 27 - SITUAÇÃO DA BACILOSCOPIA NA ADMISSÃO E NA ALTA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA EPR	96
TABELA 28 - OCORRÊNCIAS SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO PELO ESQUEMA EPM	97
TABELA 29 - DOENTES COM TUBERCULOSE COM REAÇÕES ADVERSAS, SEGUNDO ESQUEMA DE TRATAMENTO	99
TABELA 30 - TIPOS DE REAÇÕES ADVERSAS DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO ESQUEMA DE TRATAMENTO	100

TABELA 31 - ALTERAÇÕES DO ERITROGRAMA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA EPR, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO	102
TABELA 32 - ALTERAÇÕES DO ERITROGRAMA DE DOENTES SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA EPM, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO	103
TABELA 33 - ALTERAÇÕES DA FÓRMULA LEUCOCITÁRIA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA EPR, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO	105
TABELA 34 - ALTERAÇÕES DA FÓRMULA LEUCOCITÁRIA DE DOENTES SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA EPM, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO	107
TABELA 35 - ALTERAÇÕES DA CONTAGEM DE PLAQUETAS DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O ESQUEMA E TEMPO DE TRATAMENTO	109
TABELA 36 - ALTERAÇÕES DA VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SEGUNDO O ESQUEMA DE TRATAMENTO	111
TABELA 37 - ALTERAÇÕES DO EXAME QUIMIOCITOLÓGICO DE URINA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA EPR, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO	112
TABELA 38 - ALTERAÇÕES DO EXAME QUIMIOCITOLÓGICO DE URINA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS AO ESQUEMA EPM, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO	113
TABELA 39 - ALTERAÇÕES DA UREMIA COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO	115

TABELA 40 - ALTERAÇÕES DA FOSFATASE ALCALINA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO	116
TABELA 41 - ALTERAÇÕES DA TRANSAMINASE GLUTÂMICO OXALACÉTICA (TGO) DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO	118
TABELA 42 - ALTERAÇÕES DA TRANSAMINASE GLUTÂMICO-PIRÚVICA (TGP) DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO.	119
TABELA 43 - ALTERAÇÕES DA BILIRRUBINA DIRETA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMA E ESQUEMA DE TRATAMENTO	120
TABELA 44 - ALTERAÇÕES DA BILIRRUBIA TOTAL DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O ESQUEMA E ESQUEMA DE TRATAMENTO	122

ÍNDICE DE SIGLAS

A	- Alta
Ab	- Abandono de tratamento
Ad	- Admissão
EMB	- Etambutol
EPM	- Etionamida, Pirazinamida, Etambutol
ETH	- Etionamida
FAL	- Fosfatase alcalina
HGA	- Hospital Guilherme Alvaro
HMR	- Isoniazida, Etambutol, Rifampicina
HMS	- Isoniazida, Etambutol, Estreptomicina
INH	- Isoniazida
Kg	- Quilo
NTA	- National Tuberculosis Association
NTA-I	- Tuberculose mínima
NTA-II	- Tuberculose moderadamente avançada
NTA-III	- Tuberculose muito avançada
ob	- Óbito
p	- probabilidade de não conversão bacteriológica
P	- probabilidade acumulada de não conversão
q	- probabilidade de conversão bacteriológica do escarro
SM	- Estreptomicina
TGO	- Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	- Transaminase glutâmico pirúvica
PZA	- Pirazinamida
RMP	- Rifampicina
UI	- Unidades Internacionais
VHS	- Velocidade de hemossedimentação

INTRODUÇÃO

EVOLUÇÃO DOS CONHECIMENTOS SOBRE AS DROGAS ANTITUBERCULOSE

As primeiras tentativas para encontrar medicamentos eficazes no tratamento da tuberculose datam do século passado. Até então eram valorizados os efeitos curativos dos climas de montanha e dos regimes dietéticos especiais. Locais como Campos do Jordão são remanescentes desse conceito.

Segundo WAKSMAN ⁵⁸ (1964) quando Koch descobriu a tuberculina julgou ter encontrado um medicamento eficaz contra a tuberculose, o que não ocorreu. No entanto, a substância se revelou útil para o diagnóstico da infecção específica.

A descoberta da penicilina, embora não agindo sobre o bacilo da tuberculose, despertou a idéia de que outros medicamentos poderiam ser descobertos a partir dos fungos.

Já eram conhecidas há muito tempo as propriedades da água, solo e ar, de destruir microrganismos causadores de doenças. Esse conceito e o conhecimento que possuía Waksman dos microrganismos que habitam o solo, levou-o a procurar entre os mesmos um que fosse capaz de destruir o bacilo da tuberculose.

Estudos realizados em seu laboratório, acerca da sobrevivência do bacilo da tuberculose, levaram as seguintes

conclusões:

- Certos tipos de Mycobactérias perecem lentamente quando lançadas ao solo ou água potável comum.
- Vários microrganismos que habitam o solo, ingerem grandes quantidades de bacilo da tuberculose.
- O Mycobacterium tuberculosis tem condições de se multiplicar no solo estéril, mas não se desenvolve e é lentamente destruído nos solos comuns não esterilizados.
- Certos fungos podem impedir o crescimento do Mycobacterium tuberculosis.

Vaudremer, citado pelo mesmo autor, verificou que as culturas de Mycobacterium tuberculosis são inibidas por um filtrado de Aspergillus fumigatus.

A esse tempo o interesse de Waksman estava concentrado no estudo dos Actinomicetos que tinham a propriedade de inibir o crescimento de várias bactérias. Esse fungo parecia exercer particular influência sobre as bactérias do solo. Outros pesquisadores já haviam observado esse efeito, porém, nenhum o havia relacionado com o bacilo da tuberculose.

Os vários estudos a respeito dos antibióticos permitiram isolar a actinomicina e a estreptotricina. As expe

riências realizadas com essas drogas permitiram chegar as seguintes conclusões:

- Certos antibióticos produzidos por esses microrganismos diferem muito em composição química e no efeito tóxico que exercem sobre os animais.
- É muito variável o efeito inibitório que exercem sobre o Mycobacterium tuberculosis e outras bactérias. A variação é ampla, desde o antibiótico específico para determinada bactéria até o que exerce ação sobre inúmeras bactérias gram negativas e positivas.

A descoberta da estreptomicina foi o resultado de um amplo programa de seleção de grupos e espécies de microrganismos do solo.

A partir da cultura desses microrganismos foram isoladas substâncias ativas, concentradas e purificadas e testada a sua atividade sobre as bactérias patogênicas.

Foi verificado que o efeito variava muito de acordo com as características químicas e biológicas das substâncias e natureza específica dos microrganismos.

A primeira substância a ser isolada desse estudo foi actinomicina, ativa contra várias bactérias, em particular, gram positivas, porém, mostrou-se altamente tóxica, afetando seriamente os animais de laboratório em que era injetada.

A procura de novos antibióticos prosseguiu, tendo sido identificada a estreptotricina que se mostrou menos tóxi-

ca que a actinomicina; porém, ainda prejudicial e com toxicidade retardada. Outras culturas permitiram o isolamento de novos microrganismos e finalmente, do Streptomyces griseus, do qual foi isolada a estreptomicina (WAKSMAN, 1943).

O efeito desse composto sobre o bacilo da tuberculose foi evidenciado logo a seguir. Ao testar pela primeira vez a estreptomicina sobre várias bactérias patogênicas inclusive o Mycobacterium tuberculosis foi verificada sua eficácia em inibir o crescimento de microrganismos em meio artificial.

A estreptomicina possuía as propriedades desejáveis de um agente terapêutico aplicável ao tratamento de moléstias infecciosas inclusive da tuberculose.

A descoberta do novo antibiótico foi anunciada por WAKSMAN em janeiro de 1944. FELDMAN e HIRSHOW da Clínica Mayo, citados pelo autor, repetindo as mesmas experiências constataram resultados satisfatórios, permitindo estabelecer os seguintes parâmetros:

- Tanto os bacilos da tuberculose humana como da bovina são sensíveis a ação da estreptomicina.
- Para obtenção de resultados satisfatórios não há necessidade da aplicação da droga em doses frequentes a curtos intervalos.
- A estreptomicina não é eficaz na supressão de populações microbianas de bacilos resistentes à droga.
- O poder da estreptomicina como agente de combate ao Mycobacterium tuberculosis é capaz de alterar favoravelmente a progressão da infecção

mesmo quando os animais recebem intravenosamente grandes quantidades de bacilos.

O primeiro tratamento clínico da tuberculose foi realizado na Clínica Mayo nos anos de 1944/45. Em março de 1946 após o tratamento de 100 doentes, os pesquisadores da Clínica Mayo se sentiram autorizados a expressar conclusões otimistas.

A estreptomicina é um agente anti-bacteriano que possui a qualidade particular de impedir o desenvolvimento do Mycobacterium tuberculosis "in vivo" tanto experimental como clinicamente.

Após um longo período de ampla utilização da droga, sua indicação vem se restringindo em saúde pública pelas seguintes razões: o bacilo não é rapidamente destruído, havendo necessidade de tratamentos prolongados; a necessidade de empregar a droga por meio de injeções.

Paralelamente, os estudos se desenvolveram noutros setores, com o fim de descobrir novos agentes ativos contra o Mycobacterium tuberculosis.

Surgiram então compostos sintéticos empregados no tratamento da tuberculose. O primeiro a ser utilizado foi o ácido para-amino-salicílico, abreviadamente PAS, descoberto por Lehman em 1946, como refere WEINSTEIN⁶⁰ (1978).

Quando os efeitos "in vivo" na tuberculose experimental foram satisfatórios, o ácido para-amino-salicílico foi

submetido à experimentação clínica. Utilizado isoladamente se revelou nitidamente inferior à estreptomicina.

Em 1948, de acordo com FRAGA ¹⁷ (1961), a "Veterans Administration" e o "British Medical Research Council", decidiram inquirir sob sua ação quando associado com a estreptomicina, por meio de ensaios clínicos, semelhantes aos realizados para esta última.

Esses trabalhos indicaram que a associação SM/PAS era mais eficaz que as mesmas drogas isoladas.

O uso do PAS esbarrava na grande intolerância digestiva que causava. Com o aparecimento de agentes mais ativos e melhor tolerados, o emprego do mesmo tornou-se muito reduzido.

O segundo e mais importante medicamento descoberto foi a Isoniazida. Em 1945, CHERINE, citado por WEINSTEIN ⁶⁰ (1978) constatou que a nicotinamida possuía ação tuberculostática. O exame dos compostos correlatos da nicotinamida revelou que muitos derivados da pirimidina possuíam atividade tuberculostática; entre estes estavam congêneres do ácido isonicotínico.

Sendo conhecido o efeito inibidor da tiossemicarbazona sobre o M. tuberculosis, foi sintetizada e estudada a tiossemicarbazona do ácido isonicotinaldeído. O material inicial para esta síntese foi o ester metílico do ácido isonicotínico e o primeiro composto intermediário isolado foi a isonicotil-hidrazida (isoniazida), substância que logo se mostrou

mais potente do que qualquer outro agente quimioterápico conhecido.

Outros medicamentos surgiram a seguir, como a etionamida e pirazinamida, dotadas de propriedades específicas contra o bacilo da tuberculose.

Quer pelo problema da resistência bacilar, quer buscando compostos menos tóxicos, a pesquisa de novos quimioterápicos prossegue até os dias atuais. De acordo com LESTON³³ (1972), WILKSON e cols. depois de observar que a diisopropilrilendiamina protegia ratos infectados com cepas virulentas do bacilo de Koch; partindo dessa molécula e procurando diminuir-lhe a toxicidade, sintetizaram compostos similares introduzindo funções OH e chegaram à síntese do etambutol.

O etambutol tem sido usado na terapêutica da tuberculose humana associado a outros medicamentos. Devido à menor incidência de efeitos tóxicos, e melhor aceitação pelos doentes ele é empregado em substituição ao PAS.

Em 1972 foi descoberta a RMP a partir do Streptomyces mediterranei.

A descoberta dessas drogas, principalmente a última, possibilitou o uso de associações que vieram alterar os conceitos clássicos de duração do tratamento e frequência de administração dos mesmos.

DESCRIÇÃO DAS PRINCIPAIS DROGAS UTILIZADAS NA QUIMIOTERAPIA DA TUBERCULOSE

Embora sejam conhecidas dezessete drogas, as utilizadas nos regimes habituais de quimioterapia nos diferentes países são:

- Streptomina
- Isoniazida
- Etionamida
- Pirazinamida
- Etambutol
- Rifampicina

Streptomina - SM

É uma base forte, forma sais, sulfato e cloridrato. Seu derivado a dihidroestreptomina, deixou de ser usado pela toxicidade sobre o VIII par craniano. O sulfato de estreptomina é usado por via intramuscular na dose de 1 g/dia para adultos e para maiores de 60 anos, 0,5 g/dia. Para menores de quinze anos, é usada na dose de 25 mg/kg de peso até o máximo das doses empregadas para adultos.

A ação farmacológica da estreptomina sobre os microrganismos é múltipla, não somente inibe o bacilo da tuberculose, como atua sobre outros agentes bacterianos.

Pertence aos antibióticos de pequeno espectro e atua principalmente sobre as bactérias gram negativas. Sua

ação sobre o bacilo da tuberculose se manifesta sobre os germes extracelulares, pois a concentração que deveria atingir para alcançar os intracelulares excede a dose terapêutica.

Combina-se com as proteínas do plasma (25 a 40%), distribui-se pelos tecidos. Passa ao líquido peritoneal, pleural etc.

A estreptomicina é metabolizada pelo rim. Sua eliminação se efetua por filtração glomerular, com muito pouca reabsorção tubular e em forma lenta.

Como refere FRAGA¹⁷ (1961) a concentração inibitória mínima é de 0,2 a 1 mcg/ml.

Isoniazida - INH

A Isoniazida é a hidrazida do ácido isonicotínico, um dos mais eficientes e utilizados medicamentos para o tratamento da tuberculose.

É administrada por via oral, na dose de 400 mg / dia para adultos e para crianças, na dose de 10 a 20 mg por quilo de peso corporal, nos esquemas diários.

É apresentada em comprimidos de 100, 200 e 400 mg, e xarope de 50 mg/5 ml.

A Isoniazida é tanto tuberculostática como tuberculocida "in vitro". A concentração tuberculostática mínima

é de 0,25 mg a 0,5 mg/ml segundo WEINSTEIN ⁶⁰ (1978).

A substância não produz inibição imediata do M. tuberculosis, independentemente da concentração a que são expostos os microrganismos. As bactérias passam por duas divisões antes da sua multiplicação ser detida. O efeito bactericida da droga é constatado apenas contra os bacilos da tuberculose que estão em crescimento ativo.

Diferentemente da estreptomicina, a isoniazida penetra nas células com facilidade e é tão eficiente contra os bacilos intra como extracelulares, bem como contra os que crescem em meios de cultura.

É um dos medicamentos mais eficazes no tratamento experimental em animais. Seu exato mecanismo de ação é desconhecido. Muitos pesquisadores postulam que tem efeito sobre os lipídeos que existem na parede dos bacilos e que podem ser essenciais a sua viabilidade. A exposição à Isoniazida produz uma perda do ácido resistência.

É absorvida rapidamente quando administrada por via parenteral ou oral e se difunde rapidamente nos tecidos e líquidos do organismo e, em concentrações diversas, está presente em todos os órgãos.

A substância é identificada em quantidades significativas no líquido ascítico, saliva e fezes e substancialmente no líquido raquidiano. Penetra bem no cáseo. A pele

concentra grandes depósitos, a concentração é inicialmente mais elevada no cãseo e nos músculos que no tecido infetado , mas este retém longamente o medicamento em quantidades bem superiores as requeridas para a bacteriostase.

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

A inativação rápida parece estar ligada a uma resposta terapêutica menor. Existe um maior número de inativadores rápidos em crianças e diabéticos, que em adultos normais.

É eliminada pelo rim, 75 a 95% nas vinte e quatro horas. A depuração renal da isoniazida depende em pequeno grau, da função renal. Pequenas disfunções não são associadas a toxicidade maior.

Etionamida - ETH

A etionamida é a tio-amida do ácido alfa etil-isonicotínico, 1314 ou Trecator. Como refere LESTON³³ (1972) descoberta por RIST e cols. no curso de investigação sistemática dos novos compostos de hidrazida.

A etionamida é administrada principalmente por via oral na dose de 750 mg/dia para adultos e para crianças , segundo BRÓLIO⁸ (1975) na dose de 10 mg/kg de peso corporal.

O medicamento é melhor administrado após as refeições para minimizar a irritação gástrica. A atividade "in vitro", sugeriu que algum metabólito do composto fosse responsável pela inibição do bacilo.

Os germes resistentes a ciclosserina, PAS, viomicina, estreptomicina e isoniazida são sensíveis a etionamida na concentração de 0,6 a 2,5 mcg/ml. O BCG e o Mycobacterium bovis são menos sensíveis à droga.

As bactérias fotocromógenas são inibidas por uma concentração de 10 mcg/ml. As escotocromógenas são mais resistentes. A administração de 1 g de Etionamida produz concentração máxima no plasma de 20 mcg/ml em três horas e 3 mcg/ml em 9 horas. A irritação gástrica que produz impede que os pacientes tolerem uma dose única maior que 0,5 g.

As concentrações existentes no plasma indicam as concentrações correspondentes nos tecidos. No líquido estão presentes quantidades significativas de Etionamida. A droga é tão eficiente como PAS na inibição da acetilação da isoniazida.

Menos de 10% de etionamida é eliminada pela urina sobre a forma ativa.

Pirazinamida - PZA

A partir da nicotinamida a pirazinamida foi

sintetizada por KUSHMAN e cols. em 1952.⁵⁵ É usada na dose de 2 g dia para adultos . Apresentada em comprimidos de 0,5 g. A Pirazinamida está sendo usada como droga de 1ª. escolha. Altamente ativa em pH ácido, age contra o bacilo no interior da célula. O crescimento deste dentro dos monócitos é totalmente inibido pela concentração de 12,5 mg/ml. O M. bovis é muito menos sensível à PZA. Bem absorvida pelo trato gastrointestinal se distribue pelo organismo. A administração oral de 1 g de PZA produz após 2 horas concentrações de 45 mcg/ml no plasma e após 15 horas 20 mcg/ml. É eliminada pelos rins.

Etambutol - EMB

O Etambutol é o dicloridrato de etilediamino di-1-butanol em sua forma dextrógia. É administrado por via oral na dose de 1200 mg/dia para adultos e de acordo com BRÖLLIO⁸ (1975) para crianças na dose de 15 mg/kg de peso corporal por dia.

É apresentado em comprimidos de 100 a 400 mg e suspensão de 125 mg/ml. Atua sobre o M. tuberculosis, M. bovis e microrganismos fotocromógenos na concentração de 0,1 mcg/ml. O M. avium e as bactérias exotocromógenas são menos sensíveis. Não tem ação sobre outras bactérias. Suprime o crescimento dos bacilos resistentes a estreptomicina e isoniazida. As mycobactérias captam rapidamente o Etambutol quando a cultura está na fase exponencial. Entretanto, o crescimento não é inibido significativamente antes das 24 horas. O mecanismo exato de ação do Etambutol é desconhecido. A substância parece intervir na síntese de metabólitos, possivelmente do ARN essencial a multipli

cação das mycobactérias.

Além de muito eficaz no tratamento da tuberculose resistente aos tuberculostáticos mais empregados, mostrou sua eficácia na tuberculose extrapulmonar e em algumas afecções causadas por mycobactérias atípicas.

Cerca de 75 a 80% do Etambutol administrado por via oral é absorvido pelo trato gastrointestinal. As concentrações plasmáticas máximas no homem se encontram após 2 a 4 horas de ingestão do medicamento. Uma dose única de 50 mg/kg de peso pode produzir uma concentração plasmática de 15 mcg/ml. Cerca de 50% das concentrações máximas estão presentes no sangue até 8 horas após a ingestão e 10% 24 horas após. A substância penetra nos eritroblastos com facilidade e uma hora após a dose venosa existe três vezes mais Etambutol nos eritroblastos que no plasma. A droga é eliminada pela urina e fezes.

Rifampicina - RMP

De acordo com WEIWEINSTEIN⁶⁰ (1978) as rifampinas constituem um grupo de antibióticos macrocíclicos complexos de estrutura similar produzidos pelo Streptomyces mediterranei. A rifampicina é um derivado sintético da rifamicina B.

Administrada por via oral na dose de 600 mg/dia pa

ra adultos e de acordo com BROLIO⁸ (1975) para crianças até um ano a dose de 10 mg/kg de peso corporal, e para crianças maiores de 15, 20 mg/kg de peso corporal por dia.

A rifampicina inibe o crescimento da maioria dos bacilos gram positivos e de bacilos gram negativos como: Echerichia coli, Proteus e Klebsiella. Os estudos "in vitro" da atividade contra o M. tuberculosis e algumas bactérias atípicas (Grupo I e III) indicam que são altamente inibitórias as concentrações de 0,005 a 0,02 mcg/ml. Atua não só sobre o M. tuberculosis como M. bovis e M. avium.

A rifampicina é absorvida por via digestiva, constituindo-se numa das principais propriedades da droga. Passa para circulação geral e a concentração sérica atinge seus níveis maiores de 2 a 4 h. após a administração. Difunde-se por todos os tecidos sendo sua concentração pulmonar tão elevada como a sérica. A rifampicina efetua o ciclo hepático da eliminação e passa a bile onde se concentra e volta a se reabsorver. As concentrações séricas variam com as doses administradas. A eliminação da droga é por via renal, pelas fezes, lágrima e suor.

REAÇÕES ADVERSAS PRODUZIDAS PELAS DROGAS ANTITUBERCULOSE

Nenhum medicamento está isento de efeitos tóxicos. Alguns efeitos adversos de um medicamento durante a terapêutica podem ser discretos, mas outros podem ser da maior gravidade.

Alguns aparecem prontamente, porém outros só são observados após longo uso de drogas. Outros podem ocorrer quando se usa dois ou mais medicamentos .

Tais reações são frequentes no decorrer do tratamento da tuberculose pois são usadas associações de drogas durante tempo prolongado e às vezes, drogas de conhecida periculosidade.

Com a finalidade de estudar sistematicamente o problema, são utilizados métodos de vigilância farmacológica , que tem como objetivos comuns estabelecer a incidência das reações adversas, suas características e as condições clínicas associadas a sua aparição.

Conhecidos esses fatores é possível prevenir a maioria das reações indesejáveis aos medicamentos utilizados na quimioterapia da tuberculose.

A reação adversa é toda a ação não desejada ou a resposta indesejada do medicamento que requer a sua suspensão ou a instituição de tratamento adequado, segundo GARDNER & WATSON¹⁹ (1970) esta reação pode ser:

- Comprovada, reação que ocorre após administração da droga, suprimida pela retirada da mesma e que pode ser comprovada por testes de laboratório e reproduzida por nova administração da droga.
- Provável, produzida após a administração da droga, e possível de haver outra etiologia simultânea.

- Duvidosa, uma das causas possíveis de estar motivando desconforto ao doente.

Quanto à extensão, as reações adversas são consideradas:

- Menores, quando não requerem antídoto, terapêutica, ou prolongamento da hospitalização.
- Moderadas, quando requerem antídoto, terapia, e prolongam a hospitalização pelo menos por um dia.
- Severas, quando põe em risco a vida do doente.
- Contribuintes para morte, quando precipitam o êxito letal.

GALLEGUILLLOS¹⁸ et al. (1971), classificaram as reações adversas produzidas pelos tuberculostáticos em três tipos:

- Intolerância

As reações que apresentam relação com a via de aplicação da droga, com a reação local à injeção intramuscular e as náuseas e vômitos que ocorrem na administração de algumas drogas por via oral.

- Toxicidade

São as reações que afetam a estrutura ou função de um órgão determinado. Estão usualmente relacionadas com a dose do medicamento ou com a idade ou condições próprias do paciente.

- Hipersensibilidade

São aquelas que tem base imunológica e portanto a droga atua como antígeno. Caracterizam-se por um período de latência prévio a aparição das manifestações, apresentam pouca relação com as doses empregadas e é impossível prever o seu aparecimento.

As principais reações adversas produzidas pelas drogas antituberculose mais usadas são:

Isoniazida

É a droga que apresenta menor número de reações adversas, quando são usadas doses convencionais, embora as estatísticas mais altas assinalem a frequência de 1,3% . A intolerância é muito pequena e pode manifestar-se com náuseas e vômitos. As reações de toxicidade frequentes são as polineurites e artralguas. As polineurites começam com parestesias das extremidades, podendo chegar a um comprometimento mais sério. Ocorrem mais em alcôlatras, desnutridos e pessoas idosas. São mais raras em crianças, ainda que estas recebam doses comparativamente mais altas que os adultos. Seu aparecimento está comumente relacionado a deficiência de piridoxina e seu tratamento baseia-se na supressão temporária ou definitiva da droga e no emprego da vitamina B₆.

As reações de toxicidade do sistema nervoso central podem manifestar-se por mudanças do comportamento, estados de letargia ou de excitação psicomotora.

Como referem MITCHELL³⁹ (1976) et al, a toxicidade hepática é observada principalmente em doentes com mais de 35 anos e possivelmente nos inativadores rápidos.

Os fenômenos de hipersensibilidade são mais raros podendo manifestar-se por erupções cutâneas, febre e excepcionalmente, choque.

Estreptomicina

Produz intolerância, representada por mal estar no local onde é aplicada a injeção, podendo ser acompanhada de febre raramente de tal intensidade que obrigue a suspensão da droga.

Os efeitos tóxicos são proporcionais as quantidades da droga, sua frequência de administração e tempo de uso, geralmente esses efeitos são reversíveis com a suspensão do medicamento.

A estreptomicina atravessa a barreira placentária, fato digno de preocupação quando administrada a gestantes.

O efeito tóxico mais clássico da droga é o comprometimento do labirinto, que pode iniciar-se com cefaléia de intensidade variável, seguida de vertigens, mais raramente de náusea e vômitos e dificuldades de deambulação. Ocasionalmente é encontrado comprometimento vestibular em crianças cujas mães tomaram estreptomicina na gravidez.

A surdez é de baixa incidência desde que foi aban

donado o uso de dihidroestreptomicina.

A agressão renal consiste no aparecimento de oligúria, albuminúria, hematuria, cilindrúria, raramente observáveis e de repercussão funcional não bem definida.

São relativamente frequentes as manifestações tóxicas, como parestesias labiais, comprometimento do nervo óptico e neurite periférica.

As reações de hipersensibilidade são menos frequentes que as reações tóxicas. Foram descritas eosinofilia, prurido, exantema, febre, alterações hematológicas diversas, dermatite exfoliativa, choque anafilático. A eosinofilia é muito frequente e por si mesma não justifica a suspensão da droga.

Rifampicina

É geralmente bem tolerada. Apresenta reações tóxicas como: reações gastrointestinais, constituídas por anorexia, dores abdominais, náuseas e vômitos, diarreias.

As reações hepáticas embora não sejam frequentes, são potencialmente sérias. Como referem GIRLING & HITZÉ²¹ (1979), a hepatite pode ocorrer em 1% dos doentes.

A trombocitopenia tem ocorrido raramente na quimioterapia diária e com alguma frequência na quimioterapia in-

termitente.

Alterações permanentes das plaquetas e fatalidades, como a hemorragia cerebral, foram relatadas em casos em que a droga não foi suspensa. Durante a terapia supervisionada o risco é mínimo, mas na terapia intermitente não supervisionada é consideravelmente maior.

Entre as reações de hipersensibilidade o resfriado é a forma mais comumente associada a quimioterapia intermitente. Consiste em febrícula, mal estar, dor de cabeça. A incidência de coriza teve seus percentuais mais altos quando a rifampicina era utilizada na dose de 25 mg/kg de peso, uma ou duas vezes por semana. Em pequeno número de doentes foram relatadas alterações da respiração e choque.

A anemia hemolítica aguda apresenta-se em pequeno número de doentes, geralmente duas a três horas após a administração da droga e desaparece rapidamente quando a droga é suspensa, permanecendo o risco de dano para função renal.

Etambutol

É uma das drogas melhor tolerada. Apresenta neurite ótica retrobulbar, manifestação tóxica a nível ocular, que pode afetar as fibras periféricas e centrais do nervo. O comprometimento central produz redução da acuidade visual ⁴³.

A incidência dessa complicação está ligada a dose, ocorrendo em 25 a 30,0% dos doentes que recebem 35 mg/kg de peso, é de 5,0% nos que recebem 25 mg/kg de peso e muito baixa nos que recebem 15 mg/kg de peso.

A prevenção da toxicidade ocular do Etambutol deve basear-se em evitar o uso de doses altas da droga, sempre que seja possível, sobretudo em pacientes com problemas renais, pois a droga se elimina principalmente pela urina.

Não há evidências que controles regulares sejam úteis para pesquisar precocemente as alterações sempre que se estejam usando doses baixas.

Quando for necessário o uso de doses mais altas deve efetuar-se o exame oftalmológico completo e instruir o doente sobre a possibilidade de alterações visuais.

O Etambutol aumenta a quantidade de ácido úrico no sangue, devido a redução da excreção renal em 50%. O efeito pode ser detectável 24 horas após ou tardiamente 90 dias após o tratamento. Este efeito é provavelmente aumentado pela Isoniazida e pela piridoxina como refere GALLEGUILLOS et al ¹⁸ (1971).

Etionamida

Juntamente com o ácido paraminosalicílico (PAS) é a droga que produz com mais frequência transtornos digestivos, como anorexia, vômitos, em geral, que aparecem em 30,0% dos doentes.

tes , não obrigando necessariamente a suspensão do tratamento.

A Etionamida pode causar sonolência, hipotensão ortostática, depressão mental, alopecia, acne, parestesias, metrorragias, inapetência, ginecomastias. Também foi descrita a hepatite tóxica quando usada associada a Pirazinamida e distrofias semelhantes às causadas pela Pirazinamida.

Pirazinamida

De acordo com FOX¹⁸ (1978), o uso da Pirazinamida na quimioterapia primária da tuberculose foi introduzido nos Estados Unidos no princípio dos anos 50 e foi abandonado devido as reações adversas.

Mais tarde foi usada com Ciclosserina e a Etionamida em retratamentos. Hoje com os esquemas encurtados e as menores doses empregadas, estas afirmações não são válidas.

A intolerância é pouco frequente e manifestada pela irritação gástrica. O efeito colateral mais comum a PZA é a lesão hepática. Quando administrada, na dose de 3 g/dia, podem aparecer sinais de doença hepática em 15,0% dos doentes. As alterações mais frequentes são as elevações da transaminase no plasma. Todos os doentes tratados com doses elevadas de Pirazinamida devem ser submetidos a testes de função hepática em intervalos de quinze dias, durante todo o período de tratamento. Se aparecer evidência de lesão hepática importante a terapêutica deve ser suspensa. A Pirazinamida inibe a excre-

ção de ácido úrico e tem ocorrido episódios agudos de gota que desaparecem por si próprios ou respondem ao tratamento sintomático.

A droga pode causar reações de hipersensibilidade, tais como: reações cutâneas, febres e artralgias. Pode ocorrer também fotossensibilidade, com coloração roxa nas zonas expostas do rosto e das mãos e com intenso prurido.

Interações das drogas

O risco de desenvolvimento de germes resistentes, evidenciado com a utilização de uma única droga, motivou a adoção da associação de drogas para o tratamento da tuberculose, fato que despertou o interesse para o estudo da interação entre as mesmas.

Provavelmente a mais comum interação entre as drogas é o efeito sinérgico dos medicamentos de mesma ação farmacológica. Porém, pode ocorrer situação diversa de uma droga afetar a atividade da outra, diminuindo sua eficácia, alterando o seu metabolismo, absorção ou excreção. Estes mecanismos, mais estudados em animais de laboratório, são menos conhecidos no homem.

Principais interações com os quimioterápicos:

Estreptomicina.

Interações no local de excreção

Os agentes que alteram o pH urinário têm efeito na excreção da SM, aumentando na urina alcalina e diminuindo-a na urina ácida.

Interações nas junções neuromusculares

A SM pode interagir com alguns anestésicos como eter, ciclopano, halotano e outros agentes como a quinidina e o sulfato de magnésio, produzindo bloqueio na junção mioneural.

Isoniazida

Interações envolvendo o metabolismo da droga.

Álcool

Os alcoólatras metabolizam a INH mais rapidamente que os abstêmios e é possível que respondam menos satisfatoriamente os tratamentos com a droga e desenvolvam menor tolerância ao álcool .

Difenilhidantoina (antiepilético)

Há evidências que a INH inibe o metabolismo hepático da difenilidantoina, aumentando o nível sanguíneo da mesma e diminuindo sua excreção urinária. Esta interação é maior em doentes inativadores lentos e em doentes recebendo INH associado ao PAS.

Rifampicina

O uso da associação INH-RMP pode aumentar a toxicidade hepática, principalmente em doentes inativadores lentos.

Interações envolvendo a absorção da droga.

O gel de hidróxido de alumínio pode inibir a absorção da INH, sendo proposto que esse efeito se deva a um retardamento do esvaziamento gástrico, causado pelo alumínio antiácido. O efeito das misturas de magnésio e alumínio é menos marcante. Com base nessas evidências, a administração de INH pelo menos uma hora antes da do antiácido, poderá minimizar qualquer efeito dessa interação.

Interações afetando mecanismos adrenérgicos.

Disulfiram - (antabuse , antietanol)

Foi sugerido que o disulfiram e a INH administrados simultaneamente, são responsáveis por alterações mentais adversas e problemas de coordenação. WITIGTON & GREY, citados por HANSTEN²⁵ (1978), aventam a hipótese que esta alteração resulta da inibição da monoaminoxidase pela INH da beta hidroxilase pelo disulfiram, provocando um metabolismo acelerado da dopamina cujos metabólitos metilados são responsáveis pelas reações mentais adversas e problemas de coordenação.

Meperidina - Demerol, Dolantina

A administração simultânea de INH e meperidina, segundo alguns autores, aumenta os efeitos indesejáveis da INH.

O mecanismo não foi estabelecido, sabe-se que a meperidina interage com a monoaminoxidase e que a INH a inibe, pode resultar daí, esse aumento de efeitos indesejáveis.

Simpaticomiméticas

As drogas simpaticomiméticas administradas conjuntamente com a INH, podem potencializar os efeitos indesejáveis desta.

O mecanismo não foi estabelecido, porém, o efeito inibidor da INH sobre a monoaminoxidase parece estar em jogo.

Piridoxina

Segundo McCUNE et al³⁵ (1975) as doses altas de piridoxina, neutralizam a ação bacteridida da INH. THOMAN⁵⁶ (1980) recomenda não ultrapassar a dose de 50 mg de piridoxina por dia, em doentes em tratamento com INH.

Etambutol

Não são conhecidas as interações da droga com outros medicamentos.

Rifampicina

Interações envolvendo o metabolismo da droga

Warfarim - (anticoagulante oral)

A RMP pode estimular o metabolismo do Warfarim, reduzindo a atividade do mesmo e a resposta hipotrombinêmica esperada.

Estrógenos

Há evidências que a RMP aumenta o metabolismo dos estrógenos, reduzindo a eficácia dos anticoncepcionais orais.

Probenecid - (antiuricêmico)

O probenecid compete com a RMP na sua metabolização hepática, resultando em maiores níveis sanguíneos de RMP. Num estudo feito em 6 indivíduos normais, aos quais foi dada RMP isoladamente, e, mais tarde com probenecid, foi verificado quase o duplo do pico de RMP no sangue quando usada concomitantemente com o probenecid, como refere HANSTEN ²⁵ (1978).

Interações envolvendo a absorção da droga

O PAS pode dificultar a absorção gastrointestinal da RMP devido à presença de silicato de alumínio nos grânulos de PAS.

Etionamida

Interações de mecanismo não estabelecido.

Ciclosserina

Há relatos que a etionamida pode potencializar os efeitos tóxicos da ciclosserina para o sistema nervoso central. A incidência e a gravidade desta interação não pode ser julgada pelas informações até agora disponíveis.

Álcool

Há possibilidade de reações psicotóxicas em doentes fazendo uso de etionamida e ingerindo bebidas alcoólicas.

Pirazinamida

Interações no local de excreção

Probenecid (antiuricêmico)

Por meio de um mecanismo de competição nos túbulos renais, o probenecid diminui o efeito hiperuricêmico da PZA².

CONCEITO E IMPORTÂNCIA DAS ASSOCIAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR.

Antes da utilização da moderna quimioterapia, os recursos médicos para o tratamento da tuberculose pulmonar atuavam principalmente no hospedeiro visando ativar-lhe os mecanismos naturais de defesa e não sobre o agente etiológico.

O aparecimento da quimioterapia antimicrobiana alterou por completo a questão. Modificou profundamente as relações do agente com o hospedeiro porque nelas introduziu um elemento capaz de bloquear diretamente a agressão microbiana, seja pela inibição da multiplicação dos germes, seja pela destruição, permitindo às defesas orgânicas exercerem melhor desempenho das funções que lhes são próprias na recuperação do hospedeiro.

Com o sucesso crescente da quimioterapia, como refere FRAGA¹⁷ (1961) o eixo do interesse dos estudos passou a ser a interação droga-bacilo.

Dois fenômenos principais interferem nessa relação: a resistência e a persistência microbiana.

- Resistência

O fenômeno da resistência bacilar obedece os critérios da genética microbiana. Em toda população selva - gem preexistem mutantes resistentes, bacilos cujos sistemas citoquímicos os tornam invulneráveis ao agente específico. A população resistente resultaria de uma seleção natural, onde os bacilos geneticamente resistentes vão se multiplicando, ao mesmo tempo em que os sensíveis vão sendo destruídos pela droga. Tal conceito tem prevalecido até agora, mas não exclui a hipótese subsidiária dos processos de adaptação fenotípica no desenvolvimento de populações resistentes.

- Persistência

HOBBS et al. citados por FRAGA¹⁷ (1961) em 1942, demonstram que a penicilina só é eficaz em microrganismos em ativa multiplicação. Pouco depois foi demonstrado que a droga poderia deixar de esterilizar grandes populações de estafilococos, em virtude da presença de germes em estado de inatividade metabólica, incapazes de multiplicar-se, que foram chamados persistentes. A comprovação deste fenômeno para as drogas antituberculose foi feita criando condições impróprias à multiplicação bacilar, e deu ensejo a que se pudesse comprovar a inefetividade da associação INH-SM para os chamados bacilos persistentes.

São muitas as drogas eficazes no tratamento da tuberculose, as quais eram divididas em dois grupos: drogas de primeira linha (drogas maiores) e drogas de segunda linha (drogas menores). Ao primeiro grupo pertenciam a SM, INH, PAS que foram largamente usadas na rotina de saúde pública.

Os princípios básicos da quimioterapia eram:

- Associação medicamentosa em que a INH seja um dos componen - tes.
- Uso contínuo de drogas em concentração útil.
- Tratamento por tempo prolongado.

As pesquisas atuais indicam que medicamentos ou - tros podem ser usados com vantagem em primeira opção no tratamento da tuberculose, como a rifampicina, etambutol, etionamida, tiossemicarbazona pirazinamida, por apresentarem alta eficá -

cia, baixa toxicidade e boa tolerância.

Segundo BRÖLIO⁸ (1975), os princípios básicos da quimioterapia foram parcialmente alterados. O uso contínuo passou a ser uso regular das drogas, uma vez que novas associações permitem o tratamento intermitente. O tratamento por tempo prolongado também vem sofrendo alterações pela introdução dos chamados tratamento de curta duração.

As dificuldades para administração da quimioterapia diária, levaram inúmeros pesquisadores a se interessar pela quimioterapia intermitente.

DICKSON e MITCHSON¹³ (1968), expondo culturas de bacilos virulentos a diversas drogas, constataram que certas drogas tem uma ação bactericida inicial, seguida de uma ação bactericida que se prolonga de 3 a 8 dias. Estes estudos forneceram importante subsídio para o emprego da quimioterapia intermitente, pois, não há necessidade de manter uma continuidade de concentração para obter o efeito máximo das drogas.

Estudos realizados em animais de laboratório previamente infectados, constataram a eficácia dos regimes intermitentes.

Segundo FOX & MITCHSON¹⁶ (1975), os primeiros ensaios em seres humanos foram feitos em Madras na Índia, empregando duas associações SM INH e INH PAS duas vezes por semana, administrando doses mais elevadas que as recomendadas para os regimes diários.

Inúmeros ensaios realizados em todo mundo com - provaram a eficácia da quimioterapia intermitente. Embora os resultados sejam satisfatórios, ela exige maior supervisão no tratamento e não obteve aprovação para os programas de saúde pública na maioria dos países.

Isto levou que os esforços dos pesquisadores fossem concentrados para selecionar regimes diários de quimioterapia de menos de um ano de duração. O aparecimento da rifampicina foi a justificativa definitiva para o estudo dos regimes de quimioterapia encurtada.^{4 23 27 46 47 48}

Segundo FOX¹⁵ (1978), um extenso estudo foi realizado na África usando quatro drogas INH-SM-RMP-PZA, o qual demonstrou que os regimes com PZA e RMP negativavam mais rapidamente as culturas.

ALOUCH¹ (1978), acompanhando coortes de pessoas tratadas com quatro regimes incluindo PZA, INH, RMP, SM, verificou que a rifampicina contribui durante todo o tempo do tratamento e que a pirazinamida exerce sua ação máxima nos primeiros meses do mesmo. Esta observação está de acordo com o ponto de vista de MITCHSON & DICKSON⁴⁰ (1978) que a pirazinamida elimina uma população e a rifampicina outra que exige maior tempo de exposição.

No Brasil, POPPE DE FIGUEIREDO⁴⁸ (1973) realizou trabalhos pioneiros utilizando INH-RMP-EMB, com resultados satisfatórios e tido como referência para trabalhos dessa natureza.

O regime de curta duração recomendado pela Divi

são de Pneumologia Sanitária, para doentes com tuberculose pulmonar e escarro positivo, compreende uma primeira fase de dois meses com INH-RMP-PZA e uma segunda fase de quatro meses com INH-RMP.

OBJETIVOS

Estudar a eficácia de algumas associações medicamentosas no tratamento da tuberculose pulmonar em doentes hospitalizados.

Estudar, nos mesmos doentes, os efeitos indesejáveis dessas associações medicamentosas sob o ponto de vista da toxicidade e tolerância às mesmas.

MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Hospital Guilherme Alvaro do Departamento de Hospitais Gerais da Coordenadoria de Assistência Hospitalar da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, localizado na cidade de Santos.

O HGA é um hospital geral com leitos de pneumologia. Possui serviços de Banco de Sangue, Enfermagem, Laboratório, Nutrição e Dietética, Odontologia, Radiologia, todos eles dirigidos por profissionais de nível universitário e especialistas nas respectivas áreas de atuação.

Até 1973 o HGA era um hospital de tisiologia e nesse ano foi realizado um convênio entre a Secretaria da Saúde e Fundação Luziada, mantenedora da Faculdade de Ciências Médicas de Santos e o mesmo foi transformado em hospital de ensino daquela Faculdade.

O presente trabalho baseia-se na consulta dos prontuários de doentes admitidos para tratamento da tuberculose pulmonar nos anos de 1977 e 1978. Para esse estudo foram considerados doentes de ambos os sexos, maiores de quinze anos e que apresentaram, na admissão, baciloscopia positiva e normais os seguintes exames de laboratório: urina I, glicemia, uréia, bilirrubina, fosfatase alcalina, transaminases e contagem de plaquetas.

Além dessas provas foram realizados o exame hemato

lógico completo e a velocidade de hemossedimentação, cuja normalidade não foi considerada indispensável para efeito da realização deste trabalho.

Esses exames foram realizados no laboratório do HGA, segundo técnicas adotadas no mesmo.

As radiografias foram feitas no Serviço de Radiologia do Hospital e interpretadas pelos médicos responsáveis do mesmo.

Os pacientes foram caracterizados segundo diferentes variáveis:

- Extensão da forma anátomo-radiológica da tuberculose. De acordo com a classificação adotada pela National Tuberculosis Association,^{4,2} os doentes foram distribuídos em três grupos:

NTA I - Tuberculose mínima

NTA II - Tuberculose moderadamente avançada

NTA III - Tuberculose muito avançada

- Grau de positividade da baciloscopia. Para esta variável foi adotado o critério recomendado pela Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária^{3,7}, segundo o qual os resultados do exame baciloscópico são apresentados em:

(-) - Não se encontram bacilos álcool ácido resistentes em cem campos microscópicos.

(+) - Menos de um bacilo álcool-ácido resistente por campo, em cem campos observados.

(++) - Um a dez bacilos álcool-ácido resistentes por campo, em cinquenta campos observados.

(+++) - Mais de dez bacilos álcool-ácido resistentes, por campo em vinte campos vistos.

- Idade. Com relação a idade, os pacientes foram distribuídos nos seguintes grupos etários:

15 - 20 anos

21 - 30 anos

31 - 40 anos

41 - 50 anos

51 - 60 anos

61 e + anos

- Peso. Para esta variável, os doentes foram distribuídos segundo o peso em quilos (Kg), na admissão:

31 - 40 Kg

41 - 50 Kg

51 - 60 Kg

61 e + Kg

- Sexo.

Masculino

Feminino

- Tempo de doença anterior ao tratamento.

Menos de 6 meses

De 6 meses a 12 meses

Mais de 12 meses

- Hábitos de fumar e beber. Foram considerados estes hábitos caracterizados segundo as informações dos prontuários:

Fumante e Não fumante

Etilista e Não etilista

Os doentes foram atendidos pelos médicos pneumologistas do hospital. Os exames laboratoriais foram feitos antes do início do tratamento e repetidos quinzenalmente durante o período em que estiveram hospitalizados.

Para realização do presente trabalho, os doentes foram agrupados segundo o esquema terapêutico a que foram submetidos. As siglas dos medicamentos foram simplificadas : INH (H), EMB (M), SM (S), RMP (R), ETH (E) e PZA (P).

INH-EMB-SM - HMS

INH-EMB-RMP - HMR

ETH-PZA-RMP - EPR

ETH-PZA-EMB - EPM

A par dos exames laboratoriais foram transcritas dos prontuários médicos as anotações de reações adversas atribuídas aos medicamentos: perturbações auditivas, gástricas, hepáticas, cutâneas e visuais.

Foram feitas tabelas para apresentação dos dados cujos títulos foram simplificados, entendendo-se que se referem a doentes internados no HGA - anos de 1977, 1978.

Os resultados são analisados separadamente para cada grupo de doentes, segundo o esquema terapêutico e exame considerado. Foram empregados os métodos de χ^2 , taboa de probabilidade e porcentagem com uma casa decimal.

Para os esquemas terapêuticos que foram administrados a reduzido número de doentes, não foi possível fazer uma análise estatística, sendo feito um estudo descritivo dos mesmos no final do capítulo correspondente.

RESULTADOS E COMENTÁRIOS

Caracterização geral dos doentes.

Condições individuais: Idade, sexo, peso.

As tabelas 1 e 2 mostram que a distribuição dos doentes foi uniforme para os dois sexos, 60 homens e 59 mulheres.

A idade dos doentes variou entre 15 e menos de 70 anos, e a predominância de doentes do sexo feminino, ocorre na idade de 20 — 50 anos (77,9%), com maior incidência nas idades de 20 — 30 anos (33,9%) e, do sexo masculino nos mesmos grupos etários (81,6%) com maior incidência nas idades de 40 — 50 anos (33,3%).

Estes dados são semelhantes aos obtidos por LINS DE LIMA & NASCIMENTO³⁴ (1971) que encontraram cerca de 60,0% dos doentes no grupo etário de 20 a 49 anos.

Os dados encontrados mostram que os doentes se encontram nas faixas etárias mais produtivas o que vem mais uma vez ressaltar o alto custo social da doença.

O peso dos doentes do sexo masculino variou de 30 a 60 e mais quilos predominando os pesos de 50 — 60 quilos (40,0%). No sexo feminino variou de 30 — 60 quilos, predominando os pesos entre 40 — 50 quilos (54,2%).

Embora por si mesmo o peso não possa revelar o estado de nutrição, mesmo porque não foi considerada a estatu-

TABELA 1 - PESO DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR DO SEXO MASCULINO, SEGUNDO A IDADE.

IDADE (anos) \ PESO (kg)	30	40	40	50	50	60	60 e	+	TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
15 — 20	-	-	-	-	2	3,4	2	3,4	4	6,8
20 — 30	1	1,7	5	8,3	5	8,3	6	10,0	17	28,3
30 — 40	1	1,7	3	5,0	5	8,3	3	5,0	12	20,0
40 — 50	-	-	5	8,3	9	15,0	6	10,0	20	33,3
50 — 60	1	1,6	3	5,0	2	3,4	-	-	6	10,0
60 — 70	-	-	-	-	1	1,6	-	-	1	1,6
T O T A L	3	5,0	16	26,6	24	40,0	17	28,4	60	100,0

TABELA 2 - PESO DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR DO SEXO FEMININO, SEGUNDO A IDADE.

<div> <div>PESO (kg)</div> <div>IDADE (anos)</div> </div>		30	40	40	50	50	60	TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
15	20	3	5,1	3	5,1	2	3,4	8	11,6
20	30	1	1,7	14	23,7	5	8,5	20	33,9
30	40	5	8,5	4	6,7	2	3,4	11	18,6
40	50	5	8,5	7	11,8	3	5,1	15	25,4
50	60	1	1,6	3	5,1	-	-	4	6,8
60	70	-	-	1	1,7	-	-	1	1,7
T O T A L		15	25,4	32	54,2	12	20,4	59	100,0

ra dos doentes, a porcentagem relativamente alta de pessoas do sexo feminino (25,4%) com pesos de 30 — 40 quilos indica alguma deficiência ponderal, fato que pode intervir na eficácia, tolerância e toxicidade das drogas.

- Hábitos de fumar e beber e tempo de doença anterior ao tratamento.

A tabela 3 mostra que dos 119 doentes grande parte não ingere sistematicamente bebidas alcoólicas (65,5%) e também não fumam (67,2%).

Há também o interesse de conhecer os hábitos de fumar e ingerir bebidas alcoólicas ao ser considerado o diagnóstico de tuberculose pulmonar.

O hábito de fumar pode provocar reações inflamatórias do aparelho respiratório, justificando para o doente os sintomas que sente e possível retardo em procurar assistência médica.

Esta hipótese não condiz com a realidade encontrada na tabela 3 onde 56,4% dos doentes que referem o hábito de fumar apresentam sintomas a menos de seis meses, o mesmo ocorrendo com os que não fumam, havendo 53,8% com sintomas nesse período.

Relativamente ao alcoolismo, a preocupação volta-se em relação à possível sensibilidade mais elevada das pessoas que ingerem bebidas alcoólicas à toxicidade e intolerância às drogas.

TABELA 3 - HÁBITOS DE FUMAR E BEBER DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO DE DOENÇA ANTERIOR AO TRATAMENTO.

TEMPO DE DOENÇA ANTERIOR (meses)	HÁBITOS									
			SIM				NÃO			
	ALCOLISMO		TABAGISMO		ALCOLISMO		TABAGISMO			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
_____ 6	21	51,2	22	56,4	44	56,4	43	53,8		
6 _____ 12	8	19,5	6	15,4	18	23,1	20	25,0		
12 _____	12	29,3	11	28,2	16	20,5	17	21,2		
T O T A L	41	100,0	39	100,0	78	100,0	80	100,0		

RUFINO & RUFINO NETO⁵² (1980), estudaram a relação entre o hábito de fumar e ingerir bebidas alcoólicas em doentes com tuberculose pulmonar, mas não referem a influência dos mesmos no comportamento dos doentes e na evolução do tratamento.

Recursos para o diagnóstico da tuberculose pulmonar: bacteriologia e radiologia.

O exame bacteriológico de escarro é um método diagnóstico indispensável para demonstrar a presença do bacilo da tuberculose. Ele tem valor qualitativo e quantitativo, no primeiro aspecto, somente o achado do bacilo de Koch firma o diagnóstico de certeza, visto que, a interpretação das alterações da radiografia do tórax, não leva a diagnóstico conclusivo.

Em relação ao aspecto quantitativo os resultados indicam, de certo modo, a extensão das lesões anátomo-patológicas do órgão lesado. Visto que são apresentados de modo a indicar o número de bacilos contidos na lâmina.

Como refere SANTIAGO⁵³ (1970), além do valor diagnóstico, o exame bacteriológico é largamente usado no controle do tratamento da tuberculose.

A radiologia (abreugrafia e radiografia) embora sendo menos específica é um recurso muito importante para avaliação da extensão das lesões pulmonares da tuberculose.

Na década de 50 foi largamente utilizada em saúde pública e, mais recentemente, os epidemiologistas têm va

lорizado o emprego da baciloscopia, principalmente em países em desenvolvimento onde o problema da endemia se mantém elevado.

A tabela 4 mostra a relação entre o diagnóstico radiológico e bacteriológico, havendo uma concordância de resultados com predominância de formas anátomo-radiológicas mínimas (NTA-I) e baciloscopia (+) e maior porcentagem de formas radiológicas extensas (NTA-III) com baciloscopia (+++).

Considerando as formas anátomo-radiológicas isoladamente, a forma NTA-I apresenta uma relação direta com maior porcentagem (+) e menor porcentagem (+++).

As formas anátomo-radiológicas NTA-II e NTA-III apresentam inversamente menores porcentagens de baciloscopia (+) e maiores porcentagens de baciloscopia (++) e (+++).

A adoção de um esquema ou outro no tratamento inicial depende frequentemente da disponibilidade dos medicamentos na unidade de saúde.

Na tabela 5 estão dispostos os esquemas utilizados na quimioterapia da população de análise, segundo as condições de internação.

Para 98 doentes que não receberam tratamento anterior, 64 (65,3%) receberam HMS e 34 (34,7%) receberam HMR e para 21 doentes internados para retratamento, 16 (76,2%) foi feito o tratamento pelo esquema EPR e 5 (23,8%) pelo EPM.

Para o total de 119 doentes tratados, os 21 que

TABELA 4 - EXTENSÃO ANATOMO-RADIOLOGICAS DAS LESÕES DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO A POSI
TIVIDADE DA BACILOSCOPIA.

RADIOLOGIA BACILOSCOPIA (+)	NTA I		NTA III		NTA III		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
+	20	40,8	16	32,7	13	26,5	49	100,0
+ +	7	17,9	17	43,6	15	38,5	39	100,0
+ + +	3	9,6	13	42,0	15	48,4	31	100,0
T O T A L	30	25,2	46	38,7	43	36,1	119	100,0

TABELA 5 - ESQUEMAS DE TRATAMENTO DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO A CONDIÇÃO DE INTERNAÇÃO.

CONDICÃO DE INTERNAÇÃO \ ESQUEMAS	HMS		HMR		EPR		EPM		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
SEM TRATAMENTO ANTERIOR	64	65,3	34	34,7	-	-	-	-	98	100,0
RETRATAMENTO	-	-	-	-	16	76,2	5	23,8	21	100,0
T O T A L	64	53,8	34	28,6	16	13,4	5	4,2	119	100,0

fizeram retratamento representam a porcentagem (17,6%).

O retratamento envolve uma atribuição muito importante da luta antituberculose, por abranger doentes provavelmente crônicos e resistentes a quimioterápicos utilizados no tratamento anterior. Embora sejam apenas (17,6%) dos doentes em estudo, do ponto de vista epidemiológico representam uma parcela muito importante como fontes de infecção na coletividade, e, sob o ponto de vista da quimioterapia constituem uma advertência para a maior atenção que deve ser dada ao primeiro tratamento a fim de evitar recidivas e risco de propagação de bacilos resistentes aos quimioterápicos na população.

Na tabela 6 são apresentados os diferentes esquemas de tratamento em relação a positividade da baciloscopia.

Dos 64 doentes submetidos ao tratamento HMS houve maior porcentagem de casos de baciloscopia (+) e idênticas porcentagens de baciloscopia (++) e (+++).

Dos 34 doentes tratados com HMR, houve menor porcentagem de casos com baciloscopia (+++), seguida de baciloscopia (++) e maior porcentagem de baciloscopia (+).

Dos 16 doentes tratados com EPR houve 50,0% com baciloscopia (+) e menor porcentagem com baciloscopia (++) e (+++).

Dos 5 doentes tratados com EPM houve 1 (20,0%) com baciloscopia (+) e iguais porcentagens com baciloscopia (++) e (+++) 40,0%.

TABELA 6 - ESQUEMAS DE TRATAMENTO DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO A POSITIVIDADE DA BACILOSCOPIA.

BACILOSCOPIA \ ESQUEMA	HMS		HMR		EPR		EPM		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
+	24	37,5	16	47,1	8	50,0	1	20,0	49	41,2
++	20	31,3	12	35,3	5	31,3	2	40,0	39	32,8
+++	20	31,2	6	17,6	3	18,7	2	40,0	31	26,0
T O T A L	64	100,0	34	100,0	16	100,0	5	100,0	119	100,0

Para o total de doentes tratados houve predominância de casos (41,2%) com baciloscopia (+), em relação aos com baciloscopia (++) e (+++), respectivamente 32,8% e 26,0%.

A tabela 7 mostra a probabilidade de não conversão bacteriológica do escarro no tratamento pelo esquema HMS.

Dos 64 doentes admitidos para o tratamento, 4 não negativaram. Considerando que dos 64 doentes admitidos, entraram na quarta quinzena 9 doentes, dos quais 4 negativaram e um foi excluído por abandono, restando 4 doentes que se mantiveram positivos, com probabilidade de 12,0% de não conversão bacteriológica do escarro.

A tabela 8 mostra a probabilidade de não conversão bacteriológica do escarro no tratamento pelo esquema HMR.

De 34 doentes admitidos para o tratamento, apenas 1 não apresentou conversão bacteriológica do escarro. Visto que, ao final da quarta quinzena, dos 3 doentes que permaneceram para tratamento um negativou, outro foi excluído por alta, restando apenas um doente com resultado positivo a baciloscopia, cuja probabilidade de não conversão bacteriológica foi de 13,0%.

Comparando os resultados do tratamento pelos 2 esquemas, as tabelas 7 e 8 mostram que as probabilidades de não conversão bacteriológica do escarro foram praticamente idênticas ao final de quatro quinzenas de tratamento, respectivamente 12,0 e 13,0%.

TABELA 7 - PROBABILIDADE DE NÃO CONVERSÃO BACTERIOLÓGICA DO ESCARRO, SEGUNDO O TEMPO E SEQUÊNCIA DO TRATAMENTO PELO ESQUEMA HMS.

SEQUÊNCIA DO TRATAMENTO										
TEMPO DE TRATAMENTO (quinzena)		Ad	Neg	Ab	A	ob	q		p	P
0	————— 1	64	8	-	-	-	8/64	0,13	0,87	0,87
1	————— 2	56	29	1	3	-	29/54	0,54	0,46	0,40
2	————— 3	23	10	1	1	2	10/22	0,45	0,55	0,22
3	————— 4	9	4	1	-	-	4/85	0,47	0,53	0,12

TABELA 8 - PROBABILIDADE DE NÃO CONVERSÃO BACTERIOLÓGICA DO ESCARRO, SEGUNDO O TEMPO E SEQUÊNCIA DO TRATAMENTO PELO ESQUEMA HMR.

<div> <div>SEQUÊNCIA DO TRATAMENTO</div> <div>TEMPO DE TRATAMENTO (quinzena)</div> </div>									
	Ad	Neg	Ab	A	ob	q		p	P
0 ———— 1	34	2	-	-	-	2/34	0,06	0,94	0,94
1 ———— 2	32	13	1	1	-	13/31	0,42	0,58	0,54
2 ———— 3	17	9	3	2	-	9/14,5	0,62	0,38	0,21
3 ———— 4	3	1	-	1	-	1/2,5	0,40	0,60	0,13

Esses dados mostram que quando são usados medicamentos eficazes o fator mais importante é a tomada regular das drogas, não as drogas por si mesmo.

Como refere BRÓLIO⁸ (1975), a SM é um medicamento que vem sendo abandonado nos esquemas de tratamento em saúde pública, pela dificuldade de aplicação nos tratamentos ambulatoriais.

No tratamento hospitalar é ainda um medicamento que pode ser indicado como de primeira escolha nos esquemas de tratamento.

O presente estudo não pode servir como modelo para avaliação do esquema de tratamento utilizado no país que prevê pelo menos 6 meses de tratamento.

Deve ser acrescentado ainda que os resultados referem-se a exame baciloscópico apenas, que pode não revelar exatamente a realidade da população bacilar no material examinado. Nos resultados negativos deveriam ser feitas no mínimo três baciloscopias e se permanecerem negativos, fazer cultura.

Outros autores como CORPE & SANCHEZ¹⁰ (1972) , analisando a eficácia dos esquemas citados, ao final de dois meses de tratamento, encontram 31,0% de culturas negativas para o esquema HMS e 34,0% para o esquema HMR.

A tabela 9 relativa as reações adversas mostra que de 64 doentes tratados pelo esquema HMS, houve 42,2% de reações adversas, em relação com os tratados pelo esquema HMR com 20,6%. Estas porcentagens mostram por si mesmas que o esquema

TABELA 9 - DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR COM REAÇÕES ADVERSAS, SEGUNDO O ESQUEMA DE TRATAMENTO.

ESQUEMA REAÇÕES ADVERSAS	HMS		HMR	
	Nº	%	Nº	%
PRESENTES	27	42,2	7	20,6
AUSENTES	37	57,8	27	79,4
T O T A L	64	100,0	34	100,0

$$\chi^2 = 4,48$$

HMS foi responsável por maior número de doentes com reações adversas, em relação aos tratados pelo esquema HMR.

A análise estatística mostrou χ^2 de 4,48, confirmando que os doentes tratados pelo esquema HMS apresentaram maior número de reações adversas.

Considerando que os dois esquemas diferem apenas por um medicamento, o que inclui SM revelou-se mais tóxico pelo menos durante o tempo de observação.

Resultado idêntico foi encontrado por MOLINA & CHEMINAT⁴¹ (1977) que referem a SM como responsável pelo maior número de efeitos indesejáveis das drogas mais usadas no tratamento da tuberculose.

Para o estudo das reações adversas, quando são usados os esquemas em que entram a SM e RMP, deve ser levado em conta o tempo e a sequência do tratamento.

Não considerando os casos de hipersensibilidade específica em que as reações podem manifestar-se logo após a primeira administração dos medicamentos, a SM apresenta efeito acumulativo e as reações ocorrem a nível de saturação da mesma. O tratamento diário apresenta maior risco de produzir reações adversas em menor tempo, em relação ao tratamento intermitente em que a droga pode ser administrada com menor risco por tempo prolongado, como referem FOX & MITCHSON¹⁵ (1975).

As reações apresentadas com a administração da RMP são de natureza imunoalérgica e aparecem com mais fre-

quência no tratamento intermitente.

Na tabela 10 são consideradas as reações adversas registradas nos prontuários para cada esquema, motivo pelo qual os totais não correspondem ao número de doentes, mas ao número de reações adversas, 39 em 27 doentes no esquema HMS e 10 em 7 doentes, no esquema HMR. As porcentagens são calculadas sobre o total de doentes em cada esquema, respectivamente 64 no esquema HMS e 34 no esquema HMR.

Nos dois esquemas houve predominância de reações visuais, 26,5% para o esquema HMS e 17,6% para o esquema HMR, que entretanto não determinaram a interrupção do tratamento. Essas perturbações foram baseadas no relato dos doentes que apresentaram algum tipo de cefaléia e dificuldade para visualização dos objetos, embora o exame oftalmológico não tenha evidenciado alterações orgânicas.

As observações de LEES et al ³¹ (1971), relativa a 72 doentes tratados com RMP e EMB no decurso de três meses a dois anos de tratamento, mostram que houve apenas um caso de diminuição da acuidade visual atribuída ao EMB e que determinou a interrupção do tratamento.

PILHEU ⁴⁵ (1970) usando EMB-INH num estudo realizado em quatro países (Argentina, Colômbia, Equador, Paraguai) em 145 doentes, em 12 meses, não encontrou nenhuma manifestação de toxicidade ocular.

MARSHALL CLARKE ³⁶ (1972) com um esquema que inclui INH e EMB, em 166 doentes, acompanhando os efeitos in-

TABELA 10 - REAÇÕES ADVERSAS EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO E ESQUE-
MA DE TRATAMENTO.

ESQUEMA REAÇÕES ADVERSAS	HMS		HMR	
	Nº	%	Nº	%
VISUAIS	17	26,5	6	17,6
HEPÁTICAS	9	14,0	1	2,9
AUDITIVAS	4	6,2	-	-
CUTÂNEAS	9	14,0	3	8,8
T O T A L	39	60,7	10	29,3

desejáveis durante seis meses, encontrou apenas um caso de perturbação visual.

Em relação às perturbações gastro-hepáticas referidas pelos doentes e atribuídas a INH e RMP, houve porcentagens de 14,0% no esquema HMS e 2,9% no esquema HMR.

Esses dados referidos pelos doentes, não identificam uma relação direta com os resultados das dosagens de fosfatase alcalina e transaminase e bilirrubinas, mostradas nas tabelas 21, 22, 23, 24 e 25.

As diferenças de porcentagens de reações adversas nos dois esquemas, podem ser atribuídas a fatores individuais, ou a variáveis como: idade, sexo, alcoolismo e estado de nutrição, que não foram relacionados com as mesmas.

Estes resultados concordam com os trabalhos de BARON & BELL ³ (1974), revistos por GIRLING ²⁰ (1980) que não encontraram risco especial na associação INH-RMP.

PILHEU ⁴⁴ (1977), estudando 86 doentes submetidos a esquemas de tratamento não encontraram toxicidade importante que pudesse ser atribuída a combinação INH-RMP.

As reações cutâneas podem ser atribuídas a qual quer um dos medicamentos utilizados e estão presentes em maior porcentagem no esquema HMS, 14,0% que no esquema HMR 8,8% , sem no entanto, motivar a alteração do tratamento.

BOBROWITZ ⁶ (1974), estudando dois esquemas com

INH-SM-EMB e INH-EMB, respectivamente com 120 e 130 doentes , por um período de 4 a 36 meses, encontrou 4,1% de reações cutâneas no esquema com SM e somente 0,76% no esquema INH-EMB.

GIRLING & HITZE ²¹ (1979), numa revisão sobre as principais reações adversas à rifampicina, citam em média 5,0% de reações cutâneas atribuídas ao medicamento.

KUIP & LESTER ²⁹ (1973) em seis doentes recebem do SM observaram reações cutâneas em um, o que determinou a interrupção do tratamento.

As tabelas 11 e 12 mostram que a maioria dos doentes admitidos apresentou anemia do grupo 3 segundo JANINI ²⁶ (1959), queda de glóbulos vermelhos igual a de hemoglobina característica dos processos infecciosos e tóxicos, que se manteve inalterada durante o tratamento. Podem ter contribuído para esses eventos os fatores essenciais, deficiências ponderais e a própria toxicidade das drogas. Embora os doentes tenham sido submetidos a tratamento e assistência higieno-dietética , que devem ter contribuído para a melhora do estado geral e da doença, o eritrograma não evidenciou tendência favorável no decorrer do tratamento, provavelmente devido a toxicidade das drogas.

A tabela 13 apresenta o comportamento da fórmula leucocitária no esquema HMS. O estudo do número de leucócitos mostra que houve uma discreta tendência para a elevação da porcentagem de doentes com menos de 6.000 leucócitos e igual tendência para a diminuição de porcentagens de doentes com 6.000 a 8.000 leucócitos. E os 4 doentes com mais de 8.000 leucócitos

TABELA 11 - ALTERAÇÕES DE ERITROGRAMA EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA HMS, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO.

TEMPO DE TRATAMENTO (dias)		0		15		30		45		60	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
ERITROGRAMA											
Hemácias (milhões/mm ³)											
————— 4,5		46	71,9	40	62,5	25	41,7	33	63,5	25	69,4
4,5	————— 5,0	18	28,1	24	37,5	35	58,3	19	36,5	11	30,6
Hemoglobina (gr %)											
————— 13,0		47	73,4	37	57,8	37	61,7	31	60,0	23	63,9
13,0	————— 16,0g	17	26,6	27	42,2	23	38,3	21	40,0	13	36,1
Hematócrito (%)											
————— 42		45	70,3	41	64,0	37	61,7	30	57,7	24	66,7
42	————— 45	19	29,7	23	36,0	23	38,3	22	42,3	12	33,3

TABELA 12 - ALTERAÇÕES DO ERITROGRAMA EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA HMR, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO.

TEMPO DE TRATAMENTO (dias)		0		15		30		45		60	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
ERITROGRAMA											
Hemácias (milhões/mm ³)											
	————— 4,5	23	67,6	20	58,8	20	62,5	10	52,6	11	68,8
4,5	————— 5,0	11	32,4	14	41,2	12	37,5	9	47,4	5	31,2
Hemoglobina (gr %)											
	————— 13,0g	20	58,8	18	52,9	18	56,3	11	57,9	10	62,5
13,0	————— 16,0g	14	41,2	16	47,1	14	43,7	8	42,1	6	37,5
Hematócrito (%)											
	————— 42	22	64,7	22	64,7	21	65,6	10	52,6	10	62,5
42	————— 45	12	35,3	12	35,3	11	34,4	9	47,4	6	37,5

TABELA 13 - ALTERAÇÕES DA FÓRMULA LEUCOCITÁRIA EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA HMS, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO.

<div> <div>TEMPO DE TRATAMENTO (dias)</div> <div>FÓRMULA LEUCOCITÁRIA (mm³)</div> </div>	0		15		30		45		60	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<div> <div>Leucócitos</div> <div> <div>6.000 ————— 6.000</div> <div>6.000 ————— 8.000</div> <div>8.000 —————</div> </div> </div>	-	-	3	4,7	5	8,3	4	7,7	6	16,7
	60	93,7	61	95,3	55	91,7	48	92,3	30	83,3
	4	6,3	-	-	-	-	-	-	-	-
<div> <div>Bastonetes</div> <div> <div>————— 100</div> <div>100 ——— 180</div> <div>180 —————</div> </div> </div>	21	32,8	19	29,7	18	30	20	38,4	10	27,8
	39	60,9	38	59,3	30	50	21	40,4	16	44,4
	4	6,3	7	11,0	12	20	11	21,2	10	27,8
<div> <div>Segmentados</div> <div> <div>————— 3.200</div> <div>3.200 ——— 6.000</div> <div>6.000 —————</div> </div> </div>	12	18,8	11	17,2	15	25	13	25,0	10	27,8
	26	40,6	30	46,9	33	55	31	59,6	23	63,9
	26	40,6	23	35,9	12	20	8	15,4	3	8,3
<div> <div>Eosinófilos</div> <div> <div>————— 150</div> <div>150 ——— 240</div> <div>240 —————</div> </div> </div>	3	4,7	2	3,1	1	1,7	4	7,7	-	-
	33	51,6	32	50,0	25	41,6	25	48,1	10	27,8
	28	43,7	30	46,9	34	56,7	23	44,2	26	72,2
<div> <div>Basófilos</div> <div> <div>————— 80</div> <div>80 —————</div> </div> </div>	64	100,0	64	100,0	58	96,7	51	98,1	32	88,9
	-	-	-	-	2	3,3	1	1,9	4	11,1
<div> <div>Linfócitos</div> <div> <div>————— 1.000</div> <div>1.000 ——— 2.000</div> <div>2.000 —————</div> </div> </div>	12	18,8	13	20,3	15	25,0	10	19,2	3	8,3
	34	53,1	35	54,7	29	48,3	26	50,0	16	44,5
	18	28,1	16	25,0	16	26,7	16	30,8	17	47,2
<div> <div>Monócitos</div> <div> <div>————— 180</div> <div>180 ——— 500</div> <div>500 —————</div> </div> </div>	34	53,1	31	48,4	31	51,6	27	52,0	17	47,2
	27	42,2	30	46,9	28	46,7	24	46,1	17	47,2
	3	4,7	3	4,7	1	1,7	1	1,9	2	5,6

tos não mantiveram esses valores durante o tratamento.

O estudo da contagem diferencial de leucócitos mostra o aumento das porcentagens de doentes com bastonetes e levados, sem concomitante aumento dos segmentados, o que não permite pensar numa fase supurativa da doença, não sendo possível fazer uma relação entre a alteração apresentada, tratamento e doença.

Relativamente aos eosinófilos, houve aumento das porcentagens de doentes com eosinofilia entre a admissão e a quarta quinzena.

O aumento do número de doentes com eosinófilos pode ser relacionado à ação das drogas (ZIMMERMAN⁶⁴, 1963), presença de parasitas nos tecidos orgânicos e evolução da doença como refere CROIZAT et al¹¹ (1973).

Como 89,0% dos doentes já negativaram o escarro, não podemos relacionar esse fenômeno com evolução da doença. Rotineiramente os doentes são tratados contra as verminoses e a eosinofilia é menor na admissão que na quarta quinzena, o que não permite atribuir o aumento dos eosinófilos a parasitoses, levando a acreditar que o mesmo seja devido a efeito tóxico das drogas.

A basofilia registrada durante o tratamento em pequena porcentagem de doentes pode ser relacionada a toxicidade das drogas como referem WILLIAMS et al⁶¹ (1976) e WINTROBE et al⁶² (1976).

As porcentagens de linfócitos apresentam uma acentuada tendência para o aumento no final do tratamento.

Relativamente aos monócitos foi verificada uma discreta tendência para o aumento no final do tratamento.

A tabela 14 apresenta a distribuição da fórmula leucocitária no esquema HMR. O estudo do número de leucócitos mostra que embora não tenha havido nenhum doente com menos de 6.000 leucócitos na admissão, houve (14,7%) logo na primeira quinzena de tratamento, com tendência para a diminuição das porcentagens no decorrer do tratamento.

A diferença de comportamento nos dois esquemas pode ser atribuída a peculiaridade das drogas.

BOMAN ⁷ (1972), estudando a contagem dos leucócitos em doentes submetidos a dois esquemas de tratamento, INH-RMP e INH-SM-PAS, encontrou após o tratamento, 3 casos de leucopenia com valores abaixo de 3.000 leucócitos em 27 doentes estudados no primeiro esquema e nenhum caso de leucopenia em 29 doentes tratados com o segundo esquema, sugerindo ter havido influência do esquema terapêutico nesse fenômeno.

Em contrapartida CONSTANS et al ⁹ (1972) tratando 200 casos de tuberculose com INH-RMP, não encontraram diminuição de leucócitos na vigência do tratamento.

Esses dados parecem indicar que devem ser considerados, além dos efeitos das drogas sobre os leucócitos, outros fatores, como alimentação, idade, fase da doença.

O comportamento dos bastonetes e segmentados foi semelhante ao do esquema HMS apresentado na tabela 13, haven-

TABELA 14 - ALTERAÇÕES DA FÓRMULA LEUCOCITÁRIA EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA HMR, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO.

FÓRMULA LEUCOCITÁRIA (mm ³)	TEMPO DE TRATAMENTO (dias)		0		15		30		45		60	
			Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Leucócitos 6.000 ——— 6.000 6.000 ——— 8.000 8.000 ———			-	-	5	14,7	4	12,5	1	5,3	1	6,3
			30	88,2	29	85,3	28	87,5	18	94,7	15	93,7
			4	11,8	-	-	-	-	-	-	-	-
Bastonetes 100 ——— 100 100 ——— 180 180 ———			22	64,7	18	52,9	15	46,9	7	36,8	6	37,5
			11	32,4	14	41,2	16	50,0	10	52,7	6	37,5
			1	2,9	2	5,9	1	3,1	2	10,5	4	25,0
Segmentados 3.200 ——— 3.200 3.200 ——— 6.000 6.000 ———			4	11,8	4	11,8	6	18,8	8	42,1	4	25,0
			17	50,0	15	44,1	13	40,6	8	42,1	8	50,0
			13	38,2	15	44,1	13	40,6	3	15,8	4	25,0
Eosinófilos 150 ——— 150 150 ——— 240 240 ———			10	29,4	8	23,6	4	12,5	3	15,8	4	25,0
			11	32,4	13	38,2	15	46,9	13	68,4	10	62,5
			13	38,2	13	38,2	13	40,6	3	15,8	2	12,5
Basófilos 80 ——— 80 80 ———			34	100,0	34	100,0	30	93,8	18	94,7	15	93,7
			-	-	-	-	2	6,2	1	5,3	1	6,3
Linfócitos 1.000 ——— 1.000 1.000 ——— 2.000 2.000 ———			14	41,2	13	38,2	11	34,4	6	31,6	3	18,8
			8	23,5	7	20,6	9	28,1	6	31,6	6	37,5
			12	35,3	14	41,2	12	37,5	7	36,8	7	43,7
Monócitos 180 ——— 180 180 ——— 500 500 ———			18	52,9	16	47,1	14	43,8	12	63,1	9	56,3
			10	29,4	13	38,2	16	50,0	6	31,6	6	37,5
			6	17,7	5	14,7	2	6,2	1	5,3	1	6,2

do tendência no final do tratamento para aumento das porcentagens de bastonetes elevados e diminuição de porcentagens de segmentados elevados. A eosinofilia apresentou uma tendência para a diminuição no final do tratamento o que concorda com o fato do esquema HMR ter apresentado menor número de reações adversas (tabela 9).

O comportamento dos basófilos foi idêntico ao esquema HMS com elevação das porcentagens no decorrer do tratamento.

As porcentagens de linfócitos apresentaram uma tendência para o aumento no final do tratamento.

Relativamente aos monócitos houve uma tendência para diminuição dos mesmos.

A tendência para a maior porcentagem de doentes com linfocitose e menor com monocitose indica uma tendência para cura, pois é aceito pela maioria dos autores que na tuberculose a linfocitose indica resistência ao processo e a monocitose formação de novos tubérculos, como refere JANINI ²⁶ (1959).

A tabela 15 mostra a variação de contagem de plaquetas nos esquemas HMS e HMR.

Dos 64 doentes com número normal de plaquetas, admitidos para tratamento com HMS, houve pequena porcentagem com diminuição de plaquetas. As porcentagens de doentes com plaquetas diminuídas nas várias quinzenas não são comparáveis pela diminuição significativa de totais em consequência das al

TABELA 15 - ALTERAÇÕES DA CONTAGEM DE PLAQUETAS EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SE-
GUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.

TEMPO (dias)	ESQUEMA	HMS				TOTAL		HMR				TOTAL	
		Normal		Diminuida		Nº	%	Normal		Diminuida		Nº	%
		Nº	%	Nº	%			Nº	%	Nº	%		
15		64	100,0	-	-	64	100,0	34	100,0	-	-	34	100,0
30		54	90,0	6	10,0	60	100,0	31	96,9	1	3,1	32	100,0
45		52	100,0	-	-	52	100,0	19	100,0	-	-	19	100,0
60		32	88,9	4	11,1	36	100,0	12	75,0	4	25,0	16	100,0

tas e óbitos ocorridos durante o tratamento.

A partir do trigésimo dia de tratamento com o esquema HMS houve 6 casos de diminuição de plaquetas sobre 60 doentes representando 10,0%. E no esquema HMR, um caso (3,1%) sobre 32 doentes.

É provável que esses casos tenham tido alta , razão pela qual não aparece nenhum dos 45 dias de tratamento com diminuição de plaquetas.

Após 60 dias de tratamento houve diminuição de plaquetas em 4 doentes em 36 (11,1%) no esquema HMS e 4 doentes em 16 (25,0%) no esquema HMR.

Na utilização da RMP ocorre reduzido número de casos de púrpura trombocitopênica, que representa o efeito indesejável mais sério da droga (GIRLING²⁰ ; 1980).

Como referem WILLIAMS et al⁶¹(1972), a púrpura trombocitopênica por medicamentos é causada pela interação entre o medicamento, um fator plasmático e as plaquetas.

O medicamento é fixado em plaquetas circulantes que servem como hapteno, estimulando a produção de anticorpos que são específicos para a combinação medicamento-plaquetas.

Tais anticorpos por si sô são inofensivos, mas se ocorrer nova tomada do medicamento, as plaquetas são reves

tidas por este e se combinam como os anticorpos sendo destruídas.

FAVEZ et al¹⁴ (1972), tratando 68 doentes com INH-RMP e 61 com INH-SM por seis meses, encontraram diminuição de plaquetas em apenas um doente (1,6%) do primeiro esquema, retornando ao normal quando foi suspensa a RMP.

DOMAN⁷ (1972) tratando 27 doentes com INH-RMP e 29 doentes com PAS-INH-SM por 5 meses, encontrou um caso (3,8%) no esquema INH-RMP com diminuição de plaquetas e nenhum no segundo esquema.

A tabela 16 mostra que a velocidade de hemossedimentação se manteve elevada na maioria dos doentes durante todo tempo de tratamento.

Como refere WALACH⁵⁹ (1974), a velocidade de hemossedimentação é um método laboratorial precário e limitado em virtude da sua inespecificidade e inconstância no resultado, já que uma variedade de doenças pode alterá-lo, pois, sofre alteração sempre que haja um desequilíbrio humoral comprometendo as proteínas plasmáticas, acelerando-se quando aumenta a produção de globulinas e fibrinogênio.

Segundo alguns autores é na tuberculose que se apresenta mais aumentada e deve ser usada nos exames periódicos de saúde. No entanto, como é usada de rotina no acompanhamento do tratamento da tuberculose, foi incluída no presen

TABELA 16 - ALTERAÇÕES DA VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR ,
SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.

ESQUEMA TEMPO (dias)	HMS				TOTAL		HMR				TOTAL	
	Normal Nº	%	Aumentada Nº	%	Nº	%	Normal Nº	%	Aumentada Nº	%	Nº	%
0	2	3,1	62	96,9	64	100,0	2	5,9	32	94,1	34	100,0
15	3	4,7	61	95,3	64	100,0	2	5,9	32	94,1	34	100,0
30	2	3,3	58	96,7	60	100,0	4	12,5	28	87,5	32	100,0
45	3	5,8	49	94,2	52	100,0	2	10,5	17	89,5	19	100,0
60	3	8,3	33	91,7	36	100,0	4	25,0	12	75,0	16	100,0

te estudo.

A tabela 17, relativa as alterações quimiocitológicas do exame de urina, em doentes submetidos ao esquema HMS, mostra que uma porcentagem variável de doentes apresentou proteinúria, 12,5% aos 15 dias, 16,7% aos 30 dias, 11,5% aos 45 dias e 8,3% aos 60 dias.

A INH pode interferir no resultado do exame de urina, elevando a porcentagem de proteinúria pelo aumento transitório de reações positivas.

A pesquisa de substâncias redutoras foi negativa para todos os doentes no período de tratamento.

A bilirrubina esteve presente aos 15 dias em 1,6%, aos 30 dias em 1,7% e aos 45 dias em 1,9% dos doentes. Há possibilidade que este aparecimento de bilirrubina se deva ao processo colestático determinado pelas drogas^{28.57}.

A presença de sangue determinado quimicamente, ocorreu em 12,5% dos doentes nos primeiros 15 dias, 1,7% aos 30 dias, 3,8% aos 45 dias e ausente aos 60 dias.

Os autores estudados não relacionam a presença de leucócitos na urina à toxicidade das drogas.

A presença de hemácias foi constatada em apenas 2 doentes (3,8%) aos 45 dias de tratamento.

TABELA 17 - ALTERAÇÕES DO EXAME QUIMIOCITOLÓGICO DE URINA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA HMS , SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO.

EXAME DE URINA		15		30		45		60	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Proteinuria	Ausente	56	87,5	50	83,3	46	88,5	33	91,7
	Presente	8	12,5	10	16,7	6	11,5	3	8,3
Subs. reductoras	Ausente	64	100,0	60	100,0	52	100,0	36	100,0
	Presente	-	-	-	-	-	-	-	-
Bilirrubina	Ausente	63	98,4	59	98,3	51	98,1	36	100,0
	Presente	1	1,6	1	1,7	1	1,9	-	-
Sangue	Ausente	56	87,5	59	98,3	50	96,2	36	100,0
	Presente	8	12,5	1	1,7	2	3,8	-	-
Leucócitos	Normal	54	84,4	51	85,0	46	88,5	34	94,4
	Aumentado	10	15,6	9	15,0	6	11,5	2	5,6
Hemácias	Normal	64	100,0	60	100,0	50	96,2	36	100,0
	Aumentado	-	-	-	-	2	3,8	-	-
Cilindros	Normal	64	100,0	60	100,0	52	100,0	36	100,0
	Aumentado	-	-	-	-	-	-	-	-

A aparente discordância entre o resultado da pesquisa química de sangue na urina e a presença de hemácias no sedimento é devida ao fato que no exame microscópico são detectadas apenas as hemácias integras e o exame químico determina o sangue sob a forma de hemácias e hemoglobina.

Não houve cilindrúria em nenhum dos doentes estudados. Este resultado sugere que as drogas usadas neste esquema de tratamento, não interferem na integridade do parênquima renal.

No esquema HMR (tabela 18), a proteinúria esteve em porcentagens variáveis, com um máximo de 15,6% aos 30 dias e 6,3% aos 60 dias de tratamento.

Semelhante ao que ocorre com o esquema HMS, as substâncias redutoras não foram detectadas no esquema HMR.

A bilirrubina não foi detectada na urina de nenhum doente no período de tratamento.

O sangue esteve presente em 20,6% dos doentes nos primeiros 15 dias, 9,4% aos 30 dias, 21,1% aos 45 dias. É válido observar que em nenhum dos doentes se verificou a presença de sangue aos 60 dias de tratamento.

Os leucócitos estiveram aumentados em 8,8% dos doentes aos 15 dias, 25,0% aos 30 dias, 21,1% aos 45 dias e

TABELA 18 - ALTERAÇÕES DO EXAME QUIMIOCITOLÓGICO DE URINA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA HMR, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO.

EXAME DE URINA \ TEMPO DE TRATAMENTO (dias)		15		30		45		60	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Proteinúria	Ausente	31	91,2	27	84,4	17	89,5	15	93,7
	Presente	3	8,8	5	15,6	2	10,5	1	6,3
Subs. redutoras	Ausente	34	100,0	32	100,0	19	100,0	16	100,0
	Presente	-	-	-	-	-	-	-	-
Bilirrubina	Ausente	34	100,0	32	100,0	19	100,0	16	100,0
	Presente	-	-	-	-	-	-	-	-
Sangue	Ausente	27	79,4	29	90,6	15	78,9	16	100,0
	Presente	7	20,6	3	9,4	4	21,1	-	-
Leucócitos	Normal	31	91,2	24	75,0	15	78,9	15	93,7
	Aumentado	3	8,8	8	25,0	4	21,1	1	6,3
Hemácias	Normal	34	100,0	32	100,0	15	78,9	16	100,0
	Aumentado	-	-	-	-	4	21,1	-	-
Cilindros	Normal	34	100,0	32	100,0	18	94,7	16	100,0
	Aumentado	-	-	-	-	1	5,3	-	-

6,3% aos 60 dias, sugerindo que a continuidade do tratamento não interfere significativamente no aumento dos leucócitos.

As hemácias estiveram aumentadas apenas após 45 dias de tratamento (21,1%), coincidindo com o esquema HMS em que houve aumento apenas aos 45 dias.

A presença de cilindros foi encontrada em um doente (5,3%) aos 45 dias de tratamento.

Como ressalta ROSEMBERG et al ⁵¹ (1975), o exame de urina não oferece subsídios importantes para avaliação da toxicidade das drogas.

No entanto, o exame de urina oferece dados importantes para o conhecimento da função renal e deve ser feito como rotina no início do tratamento. Porém, certos elementos como a presença de leucócitos, sangue, hemácias, proteinúria, oferecem poucos subsídios quando o material é obtido sem rigorosa técnica, em doentes do sexo feminino.

A tabela 19 é relativa as alterações da glicemia nos dois esquemas de tratamento. Foi verificada a elevação da mesma em doentes submetidos aos dois esquemas, com porcentagens mais elevadas no esquema HMR, que teve o máximo de 10,5% aos 45 dias de tratamento.

Nos dois esquemas a presença de INH pode ser

TABELA 19 - ALTERAÇÕES DA GLICEMIA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.

ESQUEMA TEMPO (dias)	HMS				TOTAL		HMR				TOTAL	
	Normal Nº	%	Aumentada Nº	%	Nº	%	Normal Nº	%	Aumentada Nº	%	Nº	%
15	61	95,3	3	4,7	64	100,0	31	91,2	3	8,8	34	100,0
30	58	96,7	2	3,3	60	100,0	30	93,7	2	6,3	32	100,0
45	49	94,2	3	5,8	52	100,0	17	89,5	2	10,5	19	100,0
60	33	91,7	3	8,3	36	100,0	15	93,7	1	6,3	16	100,0

responsabilizada pela elevação da glicemia dada a sua conhecida ação hiperglicemiante⁴⁹.

O efeito hiperglicemiante do EMB e da RMP foi constatado em São Paulo por ROSEMBERG et al⁵¹ (1975), estudando a glicemia de doentes submetidos a vários esquemas de tratamento. Considerando que no esquema HMR foram empregadas 3 drogas hiperglicemiantes podem se justificar as porcentagens mais elevadas de doentes com hiperglicemia encontradas nesse esquema.

A tabela 20 mostra a distribuição dos resultados da dosagem de uréia durante o tratamento de doentes submetidos a dois esquemas de quimioterapia. Os resultados indicam que nos dois esquemas houve uma tendência para elevação das porcentagens no decorrer do tratamento. Vale notar que aos 45 dias houve acentuada elevação da porcentagem no esquema HMS, enquanto que no esquema HMR houve discreta diminuição da mesma elevando-se aos 60 dias.

A uréia é a principal forma excretora do nitrogênio proveniente do catabolismo protéico. Forma-se no fígado a partir dos grupos NH_2 liberados pela desaminação dos aminoácidos. Constitui um dos recursos mais usados para avaliação da função renal.

Encontra-se aumentada na glomeronefrites agudas, nefrites, rim policístico, nefroesclerose, necrose tubular, coma diabético e também nas doenças sistêmicas onde há superprodução de resíduos nitrogenados como a insuficiência cardíaca.

TABELA 20 - ALTERAÇÕES DA UREMIA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.

ESQUEMA TEMPO (dias)	HMS				TOTAL		HMR				TOTAL	
	Normal Nº	%	Aumentada Nº	%	Nº	%	Normal Nº	%	Aumentada Nº	%	Nº	%
15	61	95,3	3	4,7	64	100,0	28	82,4	6	17,6	34	100,0
30	56	93,3	4	6,7	60	100,0	26	81,3	6	18,7	32	100,0
45	44	84,6	8	15,4	52	100,0	16	84,2	3	15,8	19	100,0
60	31	86,1	5	13,9	36	100,0	11	68,8	5	31,2	16	100,0

Pode ainda estar aumentada nas obstruções do trato urinário e hipertrofia da próstata.

Está diminuída na insuficiência hepática grave e nos estados avançados de desnutrição, como refere BOAVISTA NERY⁵ (1973).

O estudo da uréia tem valor na admissão de doentes a serem submetidos a tratamento tendo em vista a eliminação renal das drogas como RMP e EMB e principalmente a SM, cuja toxicidade é grandemente aumentada pelo mau desempenho da função renal.

A tabela 21, referente às alterações da fosfatase alcalina, mostra que houve elevação nos dois esquemas com porcentagens mais elevadas aos 60 dias, de 16,7% no esquema HMS, e 18,7% no esquema HMR. A diferença de frequências de elevação da FAL nos dois esquemas foi considerada sem significado estatístico.

Como refere ZIMMERMAN⁶⁴ (1963), as elevações da fosfatase alcalina podem falar a favor de dano hepatocelular, pois, nos processos colestáticos a FAL atinge taxas mais elevadas. Nos casos estudados, as elevações foram discretas e somente no esquema HMR, dois casos atingiram 90 UI.

Os resultados encontrados concordam com os trabalhos de CONSTANS et al⁹ (1972), que estudando 200 doentes tratados por 9 meses com INH-RMP encontraram alterações leves em 10% dos doentes.

LEES et al³¹ (1971), comparando dois esquemas

TABELA 21 - ALTERAÇÕES DA FOSFATASE ALCALINA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.

TEMPO (dias)	ESQUEMA	HMS				TOTAL		HMR				TOTAL	
		Normal		Aumentada		Nº	%	Normal		Aumentada		Nº	%
		Nº	%	Nº	%			Nº	%	Nº	%		
15		59	92,2	5	7,8	64	100,0	29	85,3	5	14,7	34	100,0
30		56	93,3	4	6,7	60	100,0	29	90,6	3	9,4	32	100,0
45		49	94,2	3	5,8	52	100,0	17	89,5	2	10,5	19	100,0
60		30	83,3	6	16,7	36	100,0	13	81,3	3	18,7	16	100,0

INH-RMP em 10 doentes e EMB-RMP em 72 doentes, encontraram a FAL elevada em 10% dos doentes tratados com o primeiro esquema, acompanhada de elevação da bilirrubina total, não excedendo a 20 Unidades King Armstrong.

As tabelas 22 e 23 relativas as alterações das transaminases nos dois esquemas, mostram que um considerável número de doentes apresentou elevação das mesmas desde os 15 dias de tratamento. Essas elevações foram discretas, não superiores a 50 UI e com coeficiente de Ritis geralmente em torno de 1,3 e raramente inferior a 1.

O coeficiente de Ritis expressa a relação entre as dosagens de TGO/TGP e permite avaliar o tipo da doença hepática⁵⁴.

As pequenas elevações das transaminases falam em favor de pequenas lesões do parênquima hepático com discreta citólise.

ZIERSKI & BEK⁶³ (1980), trabalhando com INH-RMP-EMB em 103 doentes encontraram 5,9% de transaminases elevadas até 99 UI, considerando normal 50 UI, 2,9% entre 100 a 249 UI e 0,9% acima de 250 UI, não encontraram diferenças significativas entre esse esquema e outro constituído por INH-RMP-EMB-PZA. As anormalidades manifestaram-se nos primeiros 60 dias de tratamento com ênfase no primeiro mês, a observação foi feita por 6 meses.

MARSHAL CLARKE et al³⁶ (1972) estudando 165 doentes por 6 meses, aos quais foi administrado o regime INH-

TABELA 22 - ALTERAÇÕES DA TRANSAMINASE GLUTÂMICO-PIRÚVICA (TGP) DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.

TEMPO (dias)	ESQUEMA	HMS				TOTAL		HMR				TOTAL	
		Normal		Aumentada		Nº	%	Normal		Aumentada		Nº	%
		Nº	%	Nº	%			Nº	%	Nº	%		
15		36	56,2	28	43,8	64	100,0	21	61,8	13	38,2	34	100,0
30		32	53,3	28	46,7	60	100,0	17	53,1	15	46,9	32	100,0
45		28	53,8	24	46,2	52	100,0	12	63,2	7	36,8	19	100,0
60		23	63,9	13	36,1	36	100,0	10	62,5	6	37,5	16	100,0

TABELA 23 - ALTERAÇÕES DA TRANSAMINASE GLUTÂMICO-OXALACÉTICA (TGO) DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.

ESQUEMA TEMPO (dias)	HMS				TOTAL		HMR				TOTAL	
	Normal		Aumentada		Nº	%	Normal		Aumentada		Nº	%
	Nº	%	Nº	%			Nº	%	Nº	%		
15	34	53,1	30	46,9	64	100,0	20	58,8	14	41,2	34	100,0
30	35	58,3	25	41,7	60	100,0	18	56,3	14	43,7	32	100,0
45	30	57,7	22	42,3	52	100,0	11	57,9	8	42,1	19	100,0
60	23	63,9	13	36,1	36	100,0	11	68,7	5	31,3	16	100,0

RMP, encontraram 16,0% de casos com transaminase elevadas.

LAL, S. et al³⁰ (1972), estudando 63 doentes por 40 semanas, encontraram alterações de TGO em 29,0% dos doentes, elevações moderadas de 60 UI, considerando o valor normal de 40 UI.

GRÜNHAGEN-RISKA et al²⁴ (1978), usando INH-RMP em 319 doentes por 24 meses, encontraram predominantemente nas primeiras semanas de tratamento, discretas elevações nas transaminases, entre 45 e 149 UI em 16,0% dos casos, considerando normal 40 UI.

DECROIX et al¹² (1977), estudando 200 doentes tratados com INH-RMP, não encontraram relação direta entre sintomas hepáticos e elevação das transaminases, fato que também ocorreu no presente trabalho, pois foram encontrados 14,0% de perturbações hepáticas (tabela 10), no esquema HMS e 2,9% no esquema HMR, ao passo que as porcentagens de transaminases elevadas estiveram presentes nos dois esquemas acima de 31,3% , com o valor máximo de 46,9%.

Em nosso meio ROSEMBERG et al⁵¹ (1975), acompanhando o tratamento aos 30, 60 e 120 dias, encontraram as maiores elevações aos 30 dias. Em concordância com presente trabalho apenas para TGP, em que houve maior porcentagem de elevação aos 30 dias de tratamento 46,7% no esquema HMS e 46,9% no HMR.

As tabelas 24 e 25, são relativas a distribuição dos doentes submetidos a dois esquemas, segundo o tempo de tratamento e as taxas de bilirrubina.

A bilirrubina direta (tabela 24) está aumentada nos dois esquemas. No esquema HMS, não houve influência do tempo de tratamento, enquanto que no esquema HMR, houve um pequeno aumento de porcentagem de doentes com bilirrubina direta, elevada aos 60 dias.

A tabela 25, relativa a bilirrubina total, mostra uma distribuição praticamente idêntica a da bilirrubina direta.

A taxa normal de bilirrubina no sangue é de até 1,2 mg%. Os mecanismos pelos quais ela pode estar aumentada são diversos e podem se originar na produção de bilirrubina, na sua conjugação com o ácido glicurônico ou sua excreção desde os condutos biliares até o intestino.

O aumento de bilirrubina total pode ocorrer por hiperbilirrubinemia não conjugada (indireta), situação que vem acompanhada de discreto aumento da bilirrubina direta de até 15,0% e ausência de pigmentos biliares na urina.

Esse fenômeno pode ocorrer em três eventualidades: aumento da liberação de bilirrubina, defeito de captação pela célula hepática, defeito de conjugação com o ácido glicurônico.

De outra forma, os aumentos da bilirrubina to-

TABELA 24 - ALTERAÇÕES DA BILIRRUBINA DIRETA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.

ESQUEMA TEMPO (dias)	HMS				TOTAL		HMR				TOTAL	
	Normal Nº	%	Aumentada Nº	%	Nº	%	Normal Nº	%	Aumentada Nº	%	Nº	%
15	59	92,2	5	7,8	64	100,0	31	91,2	3	8,8	34	100,0
30	57	95,0	3	5,0	60	100,0	30	93,7	2	6,3	32	100,0
45	48	92,3	4	7,7	52	100,0	18	94,8	1	5,2	19	100,0
60	33	91,7	3	8,3	36	100,0	14	87,5	2	12,5	16	100,0

TABELA 25 - ALTERAÇÕES DA BILIRRUBINA TOTAL DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.

ESQUEMA TEMPO (dias)	HMS				TOTAL		HMR				TOTAL	
	Normal		Aumentada		Nº	%	Normal		Aumentada		Nº	%
	Nº	%	Nº	%			Nº	%	Nº	%		
15	59	92,2	5	7,8	64	100,0	32	94,1	2	5,8	34	100,0
30	52	86,7	8	13,3	60	100,0	31	96,9	1	3,1	32	100,0
45	47	90,4	5	9,6	52	100,0	18	94,7	1	5,3	19	100,0
60	33	91,7	3	8,3	36	100,0	14	87,5	2	12,5	16	100,0

tal pode ocorrer por hiperbilirrubinemia conjugada (direta) devida a causas hepáticas, celulares ou caniculares (hepatite a virus e cirrose) e por causas obstrutivas (cálculos no colédoco e câncer de cabeça de pâncreas). Caracteriza-se por um aumento de mais de 15,0% na bilirrubina direta e presença de pigmentos biliares na urina.

Nas icterícias produzidas por drogas, ocorre um aumento da bilirrubina não conjugada (indireta).

Como mostram as tabelas 24 e 25, estes fenômenos praticamente não ocorreram, pois, as porcentagens de doentes com bilirrubina direta aumentada, são bastante semelhantes as porcentagens de doentes com bilirrubina total aumentada. Entretanto em duas ocasiões, aos 30 e aos 45 dias, no esquema HMS, houve porcentagens maiores de doentes com bilirrubina total aumentada do que bilirrubina direta, sugerindo um aumento de bilirrubina indireta, provavelmente causado pelas drogas.

As elevações de bilirrubina total encontradas nos doentes estudados no presente trabalho, foram pequenas não ultrapassando a 2,4 mg%.

Estes dados concordam com os encontrados por MARSHALL CLARKE et al ³⁶ (1972), que estudando 165 doentes, tratados por seis meses com INH-RMP, encontram elevações passageiras das bilirrubinas e não encontraram perturbações clínicas importantes.

LEES et al ³¹ (1971), encontraram taxas de bilir

rubina acima do normal, variando 1,4 até 7,9 mg% , em 14,0% de 110 doentes tratados por seis meses com INH-RMP, sendo acompanhada por elevações das transaminases. Os mesmos autores, estudando a associação EMB-RMP em doentes, por 6 meses encontraram elevações da bilirrubina apenas e em 1,0% dos doentes.

A tabela 26 relativa as ocorrências segundo o tempo de tratamento pelo esquema EPR, mostra que de 16 doentes admitidos para o tratamento, o maior número (8), negativaram o escarro entre a segunda e terceira quinzena de tratamento , não ocorreram óbitos ou altas hospitalares até o final da quarta quinzena.

A tabela 27, relativa a situação da baciloscopia na admissão e na saída do hospital de doentes submetidos a quimioterapia pelo esquema EPR, mostra que dos 16 doentes admitidos ao tratamento com baciloscopia positiva, 11 tiveram alta com exames negativos e dos cinco que deixaram o tratamento hospitalar, 3 eram positivos (+) e 2 positivos (++) .

A tabela 28, relativa a situação das ocorrências segundo o tempo de tratamento pelo esquema EPM, mostra que os 5 doentes admitidos ao tratamento, negativaram o escarro ao final da quarta quinzena.

Como no esquema EPR, a negativação ocorreu a partir da segunda quinzena do tratamento, não tendo havido para esse grupo nenhum caso de abandono ou óbito.

Os esquemas EPR e EPM foram aplicados em doen-

TABELA 26 - OCORRÊNCIAS SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO PELO ESQUEMA EPR

Sequência do tratamento Tempo de trata- mento (quinze) na	Ad	Neg	Ab	A	ob
0 — 1	16	-	-	-	-
1 — 2	16	-	3	-	-
2 — 3	13	8	-	-	-
3 — 4	5	3	2	-	-

TABELA 27 - SITUAÇÃO DA BACILOSCOPIA NA ADMISSÃO E NA ALTA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA EPR.

ALTA \ ADMISSÃO	+		++		+++		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
-	5	31,3	3	18,8	3	18,8	11	68,8
+	3	18,7	-	-	-	-	3	18,7
++	-	-	2	12,5	-	-	2	12,5
T O T A L	8	50,0	5	31,2	3	18,8	16	100,0

TABELA 28 - OCORRÊNCIAS SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO PELO ESQUEMA EPM

Seqüência do Tem- po de tratamento (quinzena)	Ad	Neg	Ab	A	ob
0 — 1	5	-	-	-	-
1 — 2	5	-	-	-	-
2 — 3	5	3	-	-	-
3 — 4	2	2	-	-	-

tes em retratamento e dado o reduzido número de casos, 16 no esquema EPR e 5 no esquema EPM, os resultados obtidos não permitem comparar a eficácia de um e outro esquema.

A tabela 29 mostra as reações adversas aos medicamentos no decorrer do uso dos esquemas EPR e EPM.

O esquema EPR apresenta maior porcentagem de efeitos não desejados das drogas (56,2%) que o esquema EPM (20,0%). Como os dois esquemas diferem pela presença de RMP e EMB, não obstante o pequeno número de casos, os resultados mostram que a RMP produz porcentagens mais elevadas de efeitos não desejados durante o tratamento.

A tabela 30, relativa aos tipos de reações adversas encontradas, mostra que no esquema EPR, houve 10 reações em 9 doentes e no esquema EPM, apenas uma reação em um doente. As porcentagens são calculadas sobre o total de doentes em cada esquema, respectivamente 16 no esquema EPR e 5 no esquema EPM.

Apenas as perturbações gástricas, foram comuns nos dois esquemas, encontradas em 25,0% dos doentes submetidos ao esquema EPR e 20,0% dos doentes tratados com o esquema EPM.

No esquema EPR, ocorreram ainda perturbações cutâneas em 31,3% e perturbações visuais em 6,3% dos doentes.

As reações gástricas são classicamente atribuídas a ETH e foram encontradas nos dois esquemas.³²

TABELA 29 - DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR COM REAÇÕES ADVERSAS, SEGUNDO
O ESQUEMA DE TRATAMENTO.

REAÇÃO \ ESQUEMA	EPR		EPM	
	Nº	%	Nº	%
Presentes	9	56,2	1	20,0
Ausentes	7	43,8	4	80,0
TOTAL	16	100,0	5	100,0

TABELA 30 - TIPOS DE REAÇÕES ADVERSAS EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR,
EM TRATAMENTO PELOS ESQUEMAS EPR E EPM.

ESQUEMA REAÇÕES ADVERSAS	EPR		EPM	
	Nº	%	Nº	%
Perturbações Cutâneas	5	31,3	-	-
Perturbações Gástricas	4	25,0	1	20,0
Perturbações Visuais	1	6,3	-	-
T O T A L	10	62,6	1	20,0

As perturbações cutâneas foram encontradas somente no esquema EPR e podem ser atribuídas às três drogas isoladamente ou a associação.

Os distúrbios visuais foram encontrados em um doente, representando 6,3% dos doentes submetidos ao esquema EPR e não foram encontrados nos doentes submetidos ao esquema EPM. Em virtude da pequena porcentagem de reações visuais no esquema EPR e do reduzido número de casos no esquema EPM, a ausência de perturbações visuais em doentes em tratamento pelo mesmo, não permite concluir que o EMB existente no esquema, não apresente toxicidade para o nervo ótico.

As tabelas 31 e 32, mostram as alterações do eritrograma em doentes submetidos aos esquemas EPR e EPM.

Estes doentes, como os submetidos aos esquemas HSM e HMR (tabelas 11 e 12), apresentam em maiores porcentagens, anemias do grupo 3, JANINI ²⁶, (1959, caracterizadas por hemácias e hemoglobina diminuídas, típicas dos processos tóxicos e infecciosos.

As porcentagens das alterações encontradas no início do tratamento, mantiveram-se praticamente inalteradas durante a sequência do mesmo. Podem ter contribuído para esse fato, fatores carenciais, deficiências ponderais pré-existentes e a própria toxicidade das drogas, não obstante os cuidados recebidos no hospital, acrescendo-se o fato de se tratar de doentes em retratamento com tempo prolongado de doença, e exposição

TABELA 31 - ALTERAÇÕES DO ERITROGRAMA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA EPR, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO.

TEMPO DE TRATAMENTO (dias)		0		15		30		45		60	
ERITROGRAMA		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Hemácias ³ (milhões/mm ³)											
————— 4,5		10	62,5	11	68,8	7	53,8	7	53,8	7	63,6
4,5 ——— 5,0		6	37,5	5	31,2	6	46,2	6	46,2	4	36,4
Hemoglobina (gr %)											
————— 13,0 g		9	56,3	11	68,8	7	53,8	7	53,8	7	63,6
13,0 ——— 16,0 g		7	43,7	5	31,2	6	46,2	6	46,2	4	36,4
Hematócrito %											
————— 42		9	56,3	10	62,5	6	46,2	7	53,8	7	63,6
42 ——— 45		7	43,7	6	37,5	7	53,8	6	46,2	4	36,4

TABELA 32 - ALTERAÇÕES DO ERITROGRAMA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA EPM, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO.

ERITROGRAMA	TEMPO DE TRATAMENTO (dias)	0		15		30		45		60	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Hemácias (milhões/mm ³)											
————— 4,5	5	100,0	4	80,0	4	80,0	3	60,0	3	60,0	
4,5 ——— 5,0			1	20,0	1	20,0	2	40,0	2	40,0	
Hemoglobina (gr %)											
————— 13,0	5	100,0	4	80,0	4	80,0	3	60,0	3	60,0	
13,0 ——— 16,0			1	20,0	1	20,0	2	40,0	2	40,0	
Hematócrito											
————— 42	5	100,0	4	80,0	4	80,0	3	60,0	3	60,0	
42 ——— 45			1	20,0	1	20,0	2	40,0	2	40,0	

anterior acumulativa a outras associações medicamentosas.

A tabela 33 mostra o comportamento da fórmula leucocitária desde admissão até o final do tratamento hospitalar, em doentes submetidos ao esquema EPR.

A evolução da fórmula leucocitária mostra que aos 15 dias houve um discreto número de doentes com leucopenia (6,3%) não inferior a $4.000/\text{mm}^3$, fato que se repetiu aos 45 dias em 15,4% dos doentes e aos 60 dias em 18,2%.

Para os doentes com contagens entre 6.000 a 8.000 leucócitos, houve uma tendência para o aumento das porcentagens no decorrer do tratamento, fenômeno oposto ocorrendo com as porcentagens de doentes com leucócitos acima de 8.000, que diminuíram consideravelmente no final do tratamento.

Relativamente aos bastonetes e segmentados, houve uma tendência para os valores normais, chegando a 100,0% no final do tratamento.

Os eosinófilos apesar de apresentarem a mesma tendência, se mantiveram elevados em 27,3% dos doentes, ao final de 60 dias de tratamento, fenômeno que comparado com os resultados da tabela 30, de tipos de reações adversas, onde se encontram perturbações cutâneas em 31,3% dos doentes, pode sugerir processo alérgico induzido pelas drogas.

As porcentagens de doentes com basófilos acima do normal, pequenas desde o início do tratamento, foram nulas

TABELA 33 - ALTERAÇÕES DA FÓRMULA LEUCOCITÁRIA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA EPR, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO.

ÉPOCA DE EXAME (dias)		0		15		30		45		60	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Leucócitos	6000 — 8000	5	31,3	5	31,2	5	38,5	6	46,1	7	63,6
	8000 —	11	68,7	10	62,5	8	61,5	5	38,5	2	18,2
	—	-	-	1	6,3	-	-	2	15,4	2	18,2
Bastonetes	100 — 180	6	37,5	1	6,3	4	30,7	8	61,5	11	100,0
	180 —	2	12,5	7	43,7	4	30,8	5	38,5	-	-
	—	8	50,0	8	50,0	5	38,5	-	-	-	-
Segmentados	3200 — 6000	5	31,2	4	25,0	7	53,8	10	76,9	11	100,0
	6000 —	10	62,5	10	62,5	5	38,5	1	7,7	-	-
	—	1	6,3	2	12,5	1	7,7	2	15,4	-	-
Eosinófilos	150 — 240	4	25,0	3	18,7	4	30,8	2	15,4	6	54,5
	240 —	10	62,5	10	62,5	6	46,1	8	61,5	3	27,3
	—	2	12,5	3	18,8	3	23,1	3	23,1	2	16,2
Basófilos	80 —	14	87,5	12	75,0	10	76,9	13	100,0	-	-
	—	2	12,5	4	25,0	3	23,1	-	-	-	-
Linfócitos	1000 — 2000	5	31,3	7	43,8	8	61,5	5	38,5	2	18,2
	2000 —	11	68,7	7	43,7	2	15,4	7	53,8	8	72,7
	—	-	-	2	12,5	3	23,1	1	7,7	1	9,1
Monócitos	150 — 500	5	31,3	8	50,0	4	30,8	6	46,1	8	72,7
	500 —	8	50,0	4	25,0	6	46,1	5	38,5	2	18,2
	—	3	18,7	4	25,0	3	23,1	2	15,4	1	9,1

no final do período.

O binômio linfócitos/monócitos, como foi citado anteriormente, segundo JANINI²⁶ (1959) evidencia o prognóstico favorável da doença, quando tende para maior número de linfócitos, comportamento que foi observado em 72,7% dos doentes, tendo havido igualmente diminuição da porcentagem de doentes com monócitos aumentados (18,2%) no final do tratamento.

No esquema EPM (tabela 34) não foram encontrados doentes com leucócitos abaixo de $6.000/\text{mm}^3$. As porcentagens de doentes com leucócitos entre 6 e 8.000 leucócitos/ mm^3 , mantiveram-se praticamente estáveis, com oscilações aos 15 e 30 dias de tratamento.

Considerando que as duas associações diferem apenas por uma droga, RMP no esquema EPR e EMB no esquema EPM, ocorrendo uma diminuição dos leucócitos em determinados momentos do tratamento em doentes submetidos ao esquema EPR, esta possivelmente pode ser atribuída a efeito leucopênico da RMP.

A contagem de bastonetes diminuída na admissão em 100,0% dos doentes, apresentou no final de 60 dias de tratamento, 80,0% de normalidade e a contagem de segmentados igualmente diminuída no início do tratamento (60,0%), tem ao final do tratamento hospitalar 80,0% de normalidade, sugerindo que os medicamentos utilizados foram benéficos para a normalização das porcentagens de bastonetes e segmentados.

A eosinofilia presente em 60,0% dos doentes no

TABELA 34 - ALTERAÇÕES DA FÓRMULA LEUCOCITÁRIA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA EPM, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO.

FÓRMULA LEUCOCITÁRIA \ ÉPOCA DE EXAME (dias)		0		15		30		45		60	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Lêucócitos	6000 — 8000	3	60,0	2	40,0	2	40,0	3	60,0	3	60,0
	8000 —	2	40,0	3	60,0	3	60,0	2	40,0	2	40,0
Bastonetes	— 100	5	100,0	—	—	5	100,0	—	—	—	—
	100 — 180	—	—	—	—	—	—	2	40,0	4	80,0
	180 —	—	—	5	100,0	—	—	3	60,0	1	20,0
Segmentados	— 3200	3	60,0	1	20,0	3	60,0	1	20,0	—	—
	3200 — 6000	1	20,0	4	80,0	1	20,0	2	40,0	4	80,0
	6000 —	1	20,0	—	—	1	20,0	2	40,0	1	20,0
Eosinófilos	— 150	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	150 — 240	2	40,0	1	20,0	2	40,0	3	60,0	4	80,0
	240 —	3	60,0	4	80,0	3	60,0	2	40,0	1	20,0
Basófilos	— 80	3	60,0	4	80,0	5	100,0	3	60,0	5	100,0
	80 —	2	40,0	1	20,0	—	—	2	40,0	—	—
Linfócitos	— 1000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1000 — 2000	—	—	2	40,0	1	20,0	3	60,0	2	40,0
	2000 —	5	100,0	3	60,0	4	80,0	2	40,0	3	60,0
Monócitos	— 150	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	150 — 500	5	100,0	5	100,0	5	100,0	5	100,0	5	100,0
	500 —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

início do período de tratamento, ocorre no final - em apenas 20,0% e a contagem dos basófilos aumentada em 40,0% dos doentes no início, encontra-se dentro dos limites normais em 100,0% dos doentes no final de 60 dias, o que não sugere efeito tóxico das drogas.

No início do tratamento, a contagem de linfócitos aumentada em 100,0% e dos monócitos, normal em 100,0%, está no final do período respectivamente aumentada em 60,0% e normal em 100,0% dos doentes, indicando probabilidade de prognóstico favorável desde o início do tratamento. Esta constatação pode ser comprovada pela negatificação da baciloscopia em 100,0% dos doentes (tabela 28).

A tabela 35 mostra as variações da contagem de plaquetas de doentes submetidos aos esquemas EPR e EPM. Dos 16 doentes tratados pelo esquema EPR, admitidos com número normal de plaquetas, apenas um apresentou diminuição das plaquetas na 3a. e 4a. quinzenas, representando 7,7% e 9,1% dos doentes respectivamente, porcentagens influenciadas pela saída de doentes antes de completar o tratamento. As contagens de plaquetas não atingiram valores inferiores a $100.000/\text{mm}^3$ e não determinaram a interrupção do tratamento. No esquema EPM não ocorreu diminuição do número de plaquetas durante o período de tratamento.

Comparando os dados das contagens de plaquetas nos dois esquemas, a diminuição verificada no esquema EPR, embora em pequeno número de doentes aos 45 e 60 dias de tratamento pode ser atribuída a RMP.

TABELA 35 - ALTERAÇÕES DA CONTAGEM DE PLAQUETAS DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.

TEMPO (dias)	ESQUEMA	EPR				TOTAL		EPM				TOTAL	
		Normal		Diminuída		Nº	%	Normal		Diminuída		Nº	%
		Nº	%	Nº	%			Nº	%	Nº	%		
15		16	100,0	-	-	16	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0
30		13	100,0	-	-	13	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0
45		12	92,3	1	7,7	13	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0
60		10	90,0	1	9,1	11	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0

A tabela 36 mostra as alterações da velocidade de hemossedimentação em doentes tratados pelos esquemas EPR e EPM. Como se pode esperar está aumentada em 100,0% dos doentes no início do tratamento, apresentando uma discreta tendência para a diminuição no final do período.

A tabela 37, relativa as alterações quimiocitológicas do exame de urina em doentes tratados pelo esquema EPR, mostra que houve proteinúria em 25,0% dos doentes no início do tratamento, com pequenas oscilações e tendência para diminuição no final do tratamento (18,2%). A pesquisa de substâncias redutoras e de bilirrubina foi negativa em todos os casos estudados. A presença de sangue e leucócitos aumentados foi constatada em pequena porcentagem dos casos, relativo a um doente no início e no final do tratamento. Não foi igualmente evidenciada a existência de hemácias e cilindros aumentados no sedimento urinário.

A tabela 38 mostra as alterações quimiocitológicas do exame de urina em doentes tratados pelo esquema EPM. Houve proteinúria em 40,0% dos doentes na primeira quinzena de tratamento e em 20,0% na segunda quinzena. Apenas um doente apresentou leucócitos aumentados no sedimento urinário na primeira quinzena do tratamento, não tendo sido verificada a presença dos demais elementos da análise no período de estudo.

Os resultados encontrados concordam com o trabalho de ROSEMBERG et al ⁵¹ (1975) que, estudando vários esquemas, não encontraram alterações importantes no exame de urina.

TABELA 36 - ALTERAÇÕES DA VELOCIDADE DE HEMOSSedIMENTAÇÃO DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.

TEMPO (dias)	ESQUEMA	EPR				TOTAL		EPM				TOTAL	
		Normal		Aumentada		Nº	%	Normal		Aumentada		Nº	%
		Nº	%	Nº	%			Nº	%	Nº	%		
0		-	-	16	100,0	16	100,0	-	-	5	100,0	5	100,0
15		1	6,2	16	93,8	16	100,0	-	-	5	100,0	5	100,0
30		1	7,7	12	92,3	13	100,0	-	-	5	100,0	5	100,0
45		3	23,1	10	76,9	13	100,0	1	20,0	4	80,0	5	100,0
60		2	18,2	9	81,8	11	100,0	1	20,0	4	80,0	5	100,0

TABELA 37 - ALTERAÇÕES DO EXAME QUINIOCIOTOLÓGICO DE URINA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA EPR, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO.

EXAME DE URINA		15		30		45		60	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Proteinura	Ausente	12	75,0	11	84,6	12	92,3	9	81,8
	Presente	4	25,0	2	15,4	1	7,7	2	18,2
Subs. reductoras	Ausente	16	100,0	13	100,0	13	100,0	11	100,0
	Presente	-	-	-	-	-	-	-	-
Bilirrubina	Ausente	16	100,0	13	100,0	13	100,0	11	100,0
	Presente	-	-	-	-	-	-	-	-
Sangue	Ausente	15	93,7	13	100,0	12	92,3	10	90,9
	Presente	1	6,3	-	-	1	7,7	1	9,1
Leucócitos	Normal	15	93,7	12	92,3	12	92,3	10	90,9
	Aumentado	1	6,3	1	7,7	1	7,7	1	9,1
Hemáceas	Normal	16	100,0	13	100,0	13	100,0	11	100,0
	Aumentado	-	-	-	-	-	-	-	-
Cilindros	Normal	16	100,0	13	100,0	13	100,0	11	100,0
	Aumentado	-	-	-	-	-	-	-	-

TABELA 38 - ALTERAÇÕES DO EXAME QUIMIOCITOLÓGICO DE URINA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA PELO ESQUEMA EPM, SEGUNDO O TEMPO DE TRATAMENTO.

ÉPOCA DO EXAME (dias) EXAME DE URINA		15		30		45		60	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Proteinúria	Ausente	3	60,0	4	80,0	5	100,0	5	100,0
	Presente	2	40,0	1	20,0	-	-	-	-
Subs. redutoras	Ausente	5	100,0	5	100,0	5	100,0	5	100,0
	Presente	-	-	-	-	-	-	-	-
Bilirrubina	Ausente	5	100,0	5	100,0	5	100,0	5	100,0
	Presente	-	-	-	-	-	-	-	-
Sangue	Ausente	5	100,0	5	100,0	5	100,0	5	100,0
	Presente	-	-	-	-	-	-	-	-
Leucócitos	Normal	4	80,0	5	100,0	5	100,0	5	100,0
	Aumentado	1	20,0	-	-	-	-	-	-
Hemáceas	Normal	5	100,0	5	100,0	5	100,0	5	100,0
	Aumentado	-	-	-	-	-	-	-	-
Cilindros	Normal	5	100,0	5	100,0	5	100,0	5	100,0
	Aumentado	-	-	-	-	-	-	-	-

Não foram constatadas alterações da glicemia nos doentes tratados pelos esquemas EPR e EPM, o que discorda do estudo de ROSEMBERG et al⁵¹ (1975) que numa escala de 1 a 8, atribuem poder hipergliceminante 7 à RMP, 5 à ETH e 4 ao EMB, drogas presentes nos dois esquemas estudados.

A tabela 39, relativa a distribuição da dosagem de uréia durante o tratamento pelos esquemas EPR e EPM, mostra que somente no esquema EPR houve elevação da uréia e em pequeno número de doentes, depois de 30 dias de tratamento.

Considerando que os dois esquemas diferem apenas pela presença da RMP e do EMB, as alterações verificadas no esquema EPR sugerem o efeito indesejável da RMP, ou da associação com a mesma, no sistema renal.

A tabela 40, relativa as alterações da fosfatase alcalina mostra que houve elevações mais evidentes no esquema EPR. Nos doentes submetidos a esse esquema, houve 43,7% de FAL aumentada no sangue no início do tratamento, com pequena tendência para diminuição no decorrer do mesmo (36,3% aos 60 dias de tratamento).

No esquema EPM, houve um doente (20,0%) com FAL aumentada depois de 45 e 60 dias de tratamento.

As porcentagens maiores de doentes com FAL aumentada no esquema EPR, podem ser atribuídas a associação PZA/RMP que contém drogas de conhecido poder agressivo para a função hepática.

TABELA 39 - ALTERAÇÕES DA UREMIA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.

TEMPO (dias)	ESQUEMA	EPR				TOTAL		EPM				TOTAL	
		Normal		Aumentada		Nº	%	Normal		Aumentada		Nº	%
		Nº	%	Nº	%			Nº	%	Nº	%		
15		16	100,0	-	-	16	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0
30		11	84,6	2	15,4	13	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0
45		10	76,9	3	23,1	13	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0
60		10	90,9	1	9,1	11	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0

TABELA 40 - ALTERAÇÕES DA FOSFATASE ALCALINA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.

TEMPO (dias)	ESQUEMA	EPR				TOTAL		EPM				TOTAL	
		Normal		Aumentada		Nº	%	Normal		Aumentada		Nº	%
		Nº	%	Nº	%			Nº	%	Nº	%		
15		9	56,3	7	43,7	16	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0
30		7	53,8	6	46,2	13	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0
45		8	61,6	5	38,4	13	80,0	4	80,0	1	20,0	5	100,0
60		7	63,7	4	36,3	11	100,0	4	80,0	1	20,0	5	100,0

A tabela 41, relativa as alterações da transaminase glutâmico-oxalacética nos esquemas EPR e EPM, mostra que no esquema EPR houve 18,8% de doentes com TGO elevada na primeira quinzena, aumentando respectivamente para 46,2% e 38,5% após 30 e 45 dias, diminuindo para 18,2% depois de 60 dias de tratamento. .

No esquema EPM, a elevação de TGO esteve presente em um doente depois de 30 dias, em dois doentes depois de 45 e 60 dias. Dado o pequeno número de doentes estudados nesse esquema, não é possível tirar conclusões sobre a relação causa/efeito do esquema de tratamento estudado e aumento da TGO.

A tabela 42, relativa as alterações da transaminase glutâmico-pirúvica nos esquemas EPR e EPM, mostra que os dados praticamente se superpoem, no esquema EPR houve 31,2% de doentes com TGP elevada depois de 15 dias de tratamento, aumentando para 38,2% depois de 30 dias e 46,1% aos 45 dias, diminuindo para 18,1% depois de 60 dias de tratamento, e no esquema EPM, para 5 doentes, houve 80,0% de TGP aumentada depois de 30 dias, diminuindo para 60,0% depois de 45 e 60 dias de tratamento.

Os resultados encontrados concordam com os trabalhos de BARON & BELL³ (1974) que afirmam que qualquer associação terapêutica no tratamento da tuberculose, produz elevação das transaminases independente das drogas em uso.

A tabela 43, relativa a distribuição de doentes submetidos aos esquemas EPR e EPM segundo as taxas de bilirru

TABELA 41 - ALTERAÇÕES DE TRANSAMINASE GLUTÂMICO OXALACÉTICA (TGO) DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E O ESQUEMA DE TRATAMENTO.

TEMPO (dias)	ESQUEMA	EPR				TOTAL		EPM				TOTAL	
		Normal		Aumentada		Nº	%	Normal		Aumentada		Nº	%
		Nº	%	Nº	%			Nº	%	Nº	%		
15		13	81,2	3	18,8	16	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0
30		7	53,8	6	46,2	13	100,0	4	80,0	1	20,0	5	100,0
45		8	61,5	5	38,5	13	100,0	3	60,0	2	40,0	5	100,0
60		9	81,8	2	18,2	11	100,0	3	60,0	2	40,0	5	100,0

TABELA 42 - ALTERAÇÕES DE TRANSAMINASE GLUTÂMICO PIRÚVICA (TGP) DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMO -
NAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.

TEMPO (dias)	ESQUEMA	EPR				TOTAL		EPM				TOTAL	
		Normal		Aumentada		Nº	%	Normal		Aumentada		Nº	%
		Nº	%	Nº	%			Nº	%	Nº	%		
15		11	68,8	5	31,2	16	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0
30		8	61,5	5	38,5	13	100,0	1	20,0	4	80,0	5	100,0
45		7	53,9	6	46,1	13	100,0	2	40,0	3	60,0	5	100,0
60	-	9	81,9	2	18,1	11	100,0	2	40,0	3	60,0	5	100,0

TABELA 43 - ALTERAÇÕES DA BILIRRUBINA DIRETA DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.

ALTERA- ÇÕES ESQUE- MA TEMPO (dias)	EPR				TOTAL		EPM				TOTAL	
	Normal Nº	%	Aumentada Nº	%	Nº	%	Normal Nº	%	Aumentada Nº	%	Nº	%
15	16	100,0	-	-	16	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0
30	13	100,0	-	-	13	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0
45	12	92,3	1	7,7	13	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0
60	9	81,8	2	18,2	11	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0

bina direta, mostra que ocorreu aumento desse parâmetro apenas no esquema EPR, com 7,7% após 45 dias e 18,2% após 60 dias de tratamento.

A tabela 44, relativa as alterações da bilirrubina total, é semelhante a anterior, com 30,8% de bilirrubina total aumentada depois de 45 dias e 45,5% depois de 60 dias. As alterações da bilirrubina total ocorreram em porcentagens mais elevadas que da bilirrubina direta, o que permite pensar que o aumento da bilirrubina total seja devido ao aumento da bilirrubina indireta, fenômeno relacionado com o efeito tóxico das drogas, como refere PUMARINO⁵⁰ (1977).

TABELA 44 - ALTERAÇÕES DA BILIRRUBINA TOTAL DE DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR, SEGUNDO O TEMPO E ESQUEMA DE TRATAMENTO.

TEMPO (dias)	ESQUEMA	EPR				TOTAL		EPM				TOTAL	
		Normal						Normal		Aumentada			
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
15		16	100,0	-	-	16	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0
30		13	100,0	-	-	13	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0
45		9	69,2	4	30,8	13	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0
60		6	54,5	5	45,5	11	100,0	5	100,0	-	-	5	100,0

CONCLUSÕES

- 1 - As probabilidades de negativação da baciloscopia para esquemas iniciais de tratamento, ao final de 60 dias, foram de 88,0% para o esquema HMS (INH-EMB-SM) e de 87,0% para o esquema HMR (INH-EMB-RMP).
- 2 - As porcentagens de negativação da baciloscopia para esquemas de retratamento, ao final de 60 dias, foram de 87,5% para o esquema EPR (ETH-PZA-RMP) e de 100,0% para o esquema EPM (ETH-PZA-EMB).
- 3 - A ocorrência de abandono ou desligamento do hospital por outras causas, de doentes que não completaram 30 dias de tratamento, foi de 6,2% para o esquema HMS, de 5,9% para o esquema HMR, de 18,7% para o esquema EPR e nenhuma para o esquema EPM.
- 4 - As reações adversas constatadas no período de 60 dias de tratamento, foram de 42,2% para o esquema HMS, 20,6% para o esquema HMR, de 52,2% para o esquema EPR e de 20,0% para o esquema EPM.
- 5 - O eritrograma se manteve praticamente estável durante todo o período de tratamento, para os 4 esquemas de quimioterapia estudados.
- 6 - O leucograma não apresentou variações atribuídas à toxicidade das drogas, que pudessem comprometer a continuidade do tratamento.
- 7 - Houve tendência para maior porcentagem de linfocitose, e menor de monocitose, no final do período de tratamento, nos doentes submetidos aos 4 esquemas de Quimioterapia.
- 8 - O exame de urina não revelou alterações significativas em qualquer dos esquemas de tratamento estudados.
- 9 - Houve elevação da glicemia, no máximo de 10,5%, nos doentes submetidos aos esquemas HMS e HMR, e normal nos esquemas EPR e EPM.

- 10 - A elevação da porcentagem de uréia foi no máximo de 15,4% no esquema HMS, de 31,2% no esquema HMR, de 15,4% no esquema EPR e não foi verificada no esquema EPM.
- 11 - A Fosfatase alcalina esteve elevada em todos os esquemas de tratamento com o máximo de 16,7% no esquema HMS, de 18,7% no esquema HMR, de 46,2% no esquema EPR e de 20,0% no esquema EPM.
- 12 - Houve uma tendência para a diminuição das porcentagens da TGP, no final do período, nos 4 esquemas de tratamento.
- 13 - Houve uma tendência para a diminuição das porcentagens da TGO, no final do período, nos esquemas HMS, HMR, EPR e para aumento no esquema EPM.
- 14 - A bilirrubina direta esteve aumentada no máximo de 8,3% no esquema HMS, de 12,5% no esquema HMR, de 18,2% no esquema EPR e mantido normal no esquema EPM.
- 15 - A bilirrubina total esteve aumentada no máximo de 13,3% no esquema HMS, de 10,5% no esquema HMR, de 45,5% no esquema EPR e normal no esquema EPM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALUOCH, J.A. Cuarto estudio de la quimioterapia acortada de la tuberculosis. "East African Y "British Medical Research Councils". Boletín Union International Contra la Tuberculosis, 53: 248-290, 1978.
2. AMA drug evaluation /rd ed., prepared by the American Medical Association and The American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Littleton, Mas., PSG, Publ. 1977.
3. BARON D.N. & BELL, J.L. Serum enzymes changes patients receiving antituberculosis therapy with rifampcin or p-aminosalicylic acid, plus isoniazid and streptomycin, Tuberc., 55: 115, 1974
4. BETLEM, N. et al. Quimioterapia de curta duração da tuberculose pulmonar. Rev. Div. nac. Tuberc. 21:142-158, 1977.
5. BOAVISTA NERY, A.L. et al. Laboratório para o clínico. São Paulo, Livraria Ateneu, 1973.
6. BOBROWITZ, I.D. Ethambutol-isoniazid versus streptomycin-ethambutol-isoniazid in original treatment of cavitary tuberculosis. Amer. Rev. re. Dis., 109: 533-538, 1974.
7. BOMAN, G. Rifampcin-isoniazid compared with PAS-isoniazid-streptomycin in initial treatment of pulmonary tuberculosis: a controlled trial. Chest, 61:548-553, 1972.

8. BRÓLIO, R. Quimioterapia da tuberculose. Rev. Saúde publ., São Paulo, 9: 71-85, 1975.
9. CONSTANS, P. et al. A study of 200 cases of active recent pulmonary tuberculosis treated with rifampcin-Isoniazid. Chest, 61: 539-544, 1972.
10. CORPE, R.F. & SANCHEZ, E.S. Rifampcin-intial treatment of advanced pulmonary tuberculosis. Chest, 61: 539-544, 1972.
11. CROIZAT, P. et al. Saber interpretar um exame hematológico. São Paulo, Organização Andrei Editora, 1973.
12. DECROIX, G. Essai 6.9.12 IV Tolerance hepatique. Trial 6, 9, 12 IV. Hepatic toxicity. Rev. fran. Malda. Resp. 5: (suol.) 45-50, 1977.
13. DICKSON, J.M. & MITCHSON, D.A. In vitro studies to assess the suitability of antituberculosis drugs in intermittent chemotherapy regimens. Tuberc., 49 (supl.): 66-70, 1968.
14. FAVEZ, G. et al. Rifampcin-Isoniazid compared with streptomycin-isoniazid in the original treatment of infectious pulmonary tuberculosis. Chest, 61: 583-586, 1972.

15. FOX, W. - Estado atual de la quimioterapia acortada de la tuberculosis. Boletin de la Union International contra la tuberculosis, 53: 278-290, 1978.
16. FOX, W. & MITCHSON, D.A. - Quimioterapia de la tuberculosis. Washington D.C. Organizacion Panamericana de la Salud, 1975. |OPAS, Publ.cient., 310|.
17. FRAGA, H. Contribuição ao estudo da quimioterapia da tuberculose pulmonar. Rio de Janeiro, Instituto de Tisiologia e Pneumologia da Universidade do Brasil, 1961.
18. GALLEGUILLOS, M.F. et al. Reacciones adversas produzidas pelas drogas TBC. Boletin del Hospital San Juan de Dios, 18: 348-356, 1971.
19. GARDNER, P. & WATSON, L.J. Adverse drug reaction: pharmacist based monitoring system. Clin. Pharm. Ther., II: 802-807, 1970.
20. GIRLING, D.J. La hepatitis y otras reacciones secundarias de la quimioterapia antituberculosa. Bol. Un.int. Tuberc., 55: 9-13, 1980.
21. GIRLING, D.J. & HITZE, K.L. Adverse reaction to rifampicin. Bull. Wld. Hlth. Org., 57: 45-49, 1979.
22. GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978.
23. GONZALEZ MONTANERO, L.J. Tratamiento de corta duracion de la tuberculosis aplicabilidad em planes de Salud Publica. An. Cat. Pat. Tuberc., Buenos Ayres, 36 : 53-58, 1977.

24. GRØNHAGEN-RISKA, C. et al. Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid-rifampicin treatment of tuberculosis. Amer. Rev. Resp. Dis., 118: 461-466, 1978.

25. HANSTEN, P.D. Interações medicamentosas e os efeitos dos medicamentos nos exames de laboratório. Rio de Janeiro, Livraria Ateneu, 1978.

26. JANINI, P. Interpretação clínica do hemograma. 3 ed . São Paulo, Gráfica José, 1959.

27. KHALED, A. et al. Enquete therapeutique contrôlée sur trois regimes de chimiotherapie de reserve (donc um de court duree) dans la tuberculose pulmonaire. Bull . Un int. Tuberc., 51: 99-106, 1976.

28. KARK, R.M. et al. Manual práctico del urinalis. México, la Prensa Médica Mexicana, 1966.

29. KUYP, F. van der & LESTER, W. Influence of adverse reaction on chemotherapy of tuberculosis. Sel. Pap. Roy. Neth. Tuberc. Assoc., 15: 53-68, 1973.

30. LAL, S. et al. Effect of rifampicin and isoniazid on liver function. Brit. Med. J., 1: 148-150, 1972.

31. LEES, A.W. et al. Toxicity from rifampicin plus isoniazid and rifampicin plus etambutol therapy. Tubercle, 52 : 182-194, 1971.

32. LEES, A.W. Toxicity in newly diagnosis cases of pulmonary tuberculosis treated with etionamid. Amer. Resp. Dis., 88: 34-353, 1963.
33. LESTON, J.M. et al. Quimioterapia de la tuberculosis: experiencia personal en 1380 enfermos. An. Cat. Pat. Tuberc., Buenos Ayres, 31: 19-87, 1972.
34. LINS DE LIMA, L. & NASCIMENTO, E.A. Algumas informações sobre a tuberculose no Brasil de 1960 a 1969. Rev.Div. nac. Tuberc., 15: 5-50, 1971.
35. McCUNE, R. et al. The delayed appearance of isoniazid antagonism by piridoxine in vivo. Amér. Rev. Tuberc., 76: 1100-1105, 1957.
36. MARSHALL CLARKE, G.B. et al. Isoniazid plus rifampicin in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. Brit. J. Dis. Chest., 66: 268-274, 1972.
37. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Programas especiais de Saúde. Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária. Programa Nacional de Controle da tuberculose: Manual de bacteriologia da tuberculose. Rio de Janeiro, 1980.
38. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Programas especiais. Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária. Programa Nacional de Controle da tuberculose: Manual de Normas para o controle da tuberculose. Rio de Janeiro, 1980.

39. MITCHEL, J.R. et al. Isoniazid liver injury; clinical spectrum, pathology and probable patogenesis. Am.in-tern. Med., 84: 181-192, 1976.
40. MITCHSON, D.A. & DICKSON, J.M. Mecanismos bactericidas da quimioterapia de curta duração. Boletim Union International contra la tuberculosis., 53:263-267, 1978.
41. MOLINA, C. & CHEMINAT, J.C. Essai 6.9.12. V. Effects secondaires extra-hepatiques. Trial 6, 9, 12. No Hepatique side effects. Rev. franc. Malad. Respir., 5 (supl.): 45-50, 1977.
42. NATIONAL TUBERCULOSIS ASSOCIATION. Diagnostic standars classification of tuberculosis, New York, 19
43. ORGANIZATION PANAMERICANA DE LA SALUD. Tuberculoses, micoses y enfermedades respiratórias. Washington, D.C., 1980. (DPC/DCD/AMRO - 0400 - Bol - 18).
44. PILHEU, J.A. et al. Acción de la isoniazid y de la rifampicina sobre el hígado de los enfermos tuberculosos. An. Cat. Pat. Tuberc., Buenos Ayres, 36: 59-69, 1977.
45. PILHEU, J.A. Ambulatory treatment of pulmonary tuberculosis with ethambutol-isoniazid. Chest, 58: 497-500, 1970.
46. PILHEU, J.A. Short duration treatment of pulmonary tuberculosis. Chest, 71: 583-586, 1977.

47. POH, S.V. Estudio controlado de regimenes quimioterápicos de 4 y 6 meses de duracion en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar "Un estudio de Singapore / British Medical Research Council". Boletín Union International Contra la tuberculosis, 53: 250-251, 1978.
48. POPPE DE FIGUEIREDO, F. et al. Short duracion of pulmonary tuberculosis: a pilot trial. In: Emprego da rifampicina no tratamento da tuberculose pulmonar. São Paulo, laboratórios Lepetit, 83-86, 1977. Apresentado ao 22 th International Tuberculosis Conference, Tokyo, september, 1973.
49. PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S/A. Alterações dos exames laboratoriais induzidos por drogas. 1 - Plasma, informe científico especial. Rio de Janeiro, 1973.
50. PUMARINO CARTE, H. - Sistema digestivo. In: PUMARINO CARTE, H. et al. Elementos de patologia general fisiopatologia y clinica medica. Santiago de Chile, Ed. Andres Bello, 1974. p. 181-206.
51. ROSEMBERG, J. et al. Variações das transaminases e da glicemia em tuberculosos pulmonares submetidos a diversos esquemas quimioterápicos. Rev. Assoc. med. bras., 20: 243-247, 1975.
52. RUFINO, M.C. & RUFFINO NETTO, A. Estudo da associação entre tabagismo e tuberculose pulmonar. Rev. nac. Pneumol. sanit., 24 (93): 61-69, 1980.
53. SANTIAGO, A.C. A baciloscopia e a cultura nos programas de luta contra a tuberculose. Rev.Div.nac.tuberc., 14: 279-282, 1970.
54. SCHMIDT, F. & SCHMIDT, F.W. Cuestiones basicas del diagnóstico enzimático. Hanover, R.F.A. Boheringer Mnheim Gmbh. Diagnóstica, 1977.

55. SYMPOSIUM SUR LE PYRAZINAMIDE, Alger, 1979. Le Pyrazinami
de 25 ans après: actes. Alger, 1979.
56. TOMAN, K. Tuberculosis deteccion de casos y quimioterapia:
perguntas y respuestas. Washington, D.C. Organization
Panamericana de la Salud, 1980. (OPAS-Publ.cient. 392).
57. VALADA, E.P. & ROSEIRO, A.M. Manual de exames de urina .
2a. ed. São Paulo, Livraria Atheneu, 1976.
58. WAKSMAN , S.A. A vitória da tuberculose. São Paulo, Cultrix, 1966.
59. WALLACH, J. Interpretação dos diagnósticos de laboratô -
rio. São Paulo, Liv. Manole, 1974.
60. WEINSTEIN, L. Agentes antimicrobianos: substâncias usadas
na quimioterapia da tuberculose e da lepra. In: GOODMAN,
L.S. e GILMAN, S. ed. As bases farmacológicas da terapêutica.
5a. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978. p. 1066-1085.
61. WILLIAMS, J.W. et al. Hematology. New York, Mc Grow -
Hill, 1972.
62. WINTROBE, M.M. et al. Hematologia clínica. Buenos Aires,
Intermédica, 1979.
63. ZIERSKY, M. & BEK, E. Side effects of drug regimens used
in short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis:
a controlled clinical study. Tubercle, 61:41-49, 1980.
64. ZIMMERMAN, H.J. Clinical and laboratory manifestation of
hepatotoxicity. Am. N.Y. Acad. Sci., 104: 954-987, 1963.

ANEXO

A N E X OVALORES NORMAIS DAS PROVAS DE LABORATÓRIO UTILIZADOS NO PRESENTE
TRABALHOHemograma

Hemácias	- 4,5 a 5,0 milhões/mm ³
Hemoglobina	- 13,0 a 16,0 g%
Leucócitos	- 6.000 a 8.000/mm ³
Bastonetes	- 100 - 180/mm ³
Segmentados	- 3.200 - 6.000/mm ³
Eosinófilos	- 150 - 240/mm ³
Basófilos	- até 80/mm ³
Linfócitos	- 1.000 - 2.000/mm ³
Monócitos	- 180 - 500/mm ³
Plaquetas	- 200 - 400.000/mm ³
Velocidade de hemossedimentação	- aos 60' 4 a 7 mm ³

Exame de urina

Proteína	- ausente
Substâncias redutoras	- ausente
Bilirrubina	- ausente
Sangue	- ausente
Leucócitos	- até 10 p/c
Hemácias	- até 2 p/c
Cilindros hialinos	- até 1 p/c

Provas bioquímicas

Glicemia	- 70 - 100 mg/%
Uréia	- 20 - 40 mg/%
Fosfatase alcalina	- até 60 UI
Transaminase glutâmico oxalacética	- até 12 UI
Transaminase glutâmico pirúvica	- até 12 UI
Bilirrubina total	- 1,2 mg%
Bilirrubina direta	- 0,1 a 0,4 mg%