temas de MEDICINA

— TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR —

N.º 13 - JANEIRO DE 1965 - EDIÇÃO DOS LABORATÓRIOS ATRAL

temas de

MEDICINA

temas de MEDICINA

Director: JOSÉ CONDE

Edição e Propriedade:
Laboratórios Atral
Redacção:
Av. Gomes Pereira, 49, 2.º
Lisboa

PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL

TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR

Por

Fernando Leal *

I DADOS BACTERIOLÓGICOS DE INTERESSE PRÁTICO

O dinamismo do bacilo tuberculoso

Cerca de 60 anos antes do isolamento do agente causal da tuberculose (1882) Laennec compreendeu que os vários quadros morfológicos da doença, reduzíveis à mesma lesão histológica elementar (tubérculo), nomeadamente a escrofula e a pneumonia caseosa, se referiam, apesar de aparentemente dispares, a uma única afecção.

O bacilo que a ocasiona pertence, como se sabe, ao género *Mycobacterium tuberculosis*, da família das micobacteriaceas, que se distingue pelo parasitismo intracelular e ácido-álcool-resistência.

Os dois tipos patogénicos que interessam em clínica, o bacilo humano e o bovino, possuem formas típicas e atípicas. A variabilidade do gérmen, que se apresenta sob diferentes formas, a de bastonete, a cocoide e a de grânulos, não ácido resistentes, corresponderia para alguns autores a um ciclo vital do bacilo, o que é controverso.

De facto, a ácido-resistência, a sua característica bacteriológica clássica pode, por exemplo, desaparecer por simples traumatismos

---

* Director do Serviço de Tisiologia dos Hospitais Civis de Lisboa.

físicos, que modificam a estrutura celular, sem que isto signifique uma mudança biológica do bacilo.

Observado ao microscópio electrónico o bacilo virulento apresenta-se como um bastonete de comprimento variável consoante a estirpe, o meio e a idade da cultura. O citoplasma muda, igualmente, de aspecto, mostrando-se com formas mais ou menos densas. Multiplica-se, alongando-se ou dividindo-se, transversalmente. As formas curtas são mais abundantes nas culturas antigas, e as que têm as dimensões de corpúsculos elementares, formas «L», nas colónias em via de visis.

Desprovido de verdadeira membrana, ou de cápsula, com alternâncias rítmicas do crescimento e da estrutura do citoplasma, o *Mycobacterium tuberculosis* representa, na verdade, um dispositivo celular particularmente dinâmico, mas sem que se possa falar verdadeiramente dum ciclo vital.

A ácido-álcool-resistência constitui uma maneira grosseira de individualizar o agente da tuberculose pulmonar. Considerada como específica do género, outras bactérias de géneros afins também a podem adquirir, fracassando a colaboração nas formas jovens, e em via de degenerescência.

A existência deste «ciclo tintorial», que reflecte um determinado comportamento biológico do bacilo, tem, como, se compreende, importantes implicações clínicas e epidemiológicas.

A micobactéria é estrictamente aerobia.

O tipo bovino apresenta um crescimento escasso, desenvolvendo-se à superfície do meio, em colónias fungiformes e lisas (crescimento disgónico). O tipo humano, pelo contrário, desenvolve-se duma maneira luxuriante, em colónias rugosas (crescimento eugónico). Mas pela passagem de meio, ou de animal, uma estirpe disgónica, não virulenta, pode dissociar-se noutra eugónica e virulenta. Finalmente, quando se activa o crescimento bacteriano usando, por exemplo, meios de enriquecimento especiais, como o «Tween» 80, o bacilo torna-se mais sensível aos antibióticos.

Constituição química

A constituição química do bacilo, que se relaciona com diversos aspectos da imunologia e da patologia da tuberculose pulmonar, varia, igualmente, com o método cultural usado. O bacilo é, no entanto,

essencialmente constituído por lípidos, atribuindo-se aos ácidos micóticos livres a ácido-resistência; por hidratos de carbono, que entrariam na constituição dos anticorpos específicos; por prótidos que formariam a tuberculina a que se devem as violentas reacções de sensibilização, e, ainda, por fermentos.

Virulência

A virulência é independente da estrutura do bacilo, explicando-se actualmente a mesma pelo «factor corda» (Dubos) o qual parece idêntico ao «cimento» (R. Koch). Os lípidos entrariam na sua constituição.

A ele se deve que os bacilos se disponham nos meios de cultura sólidos, ou líquidos, sob a forma de cordas serpiginosas. Alguns bacilos relativamente virulentos não tomam todavia esta disposição, pelo que o «factor corda» não é, só por si, condição suficiente de virulência.

A virulência, de facto, deve ser defenida duma maneira relativa, duma estirpe em relação a uma determinada espécie animal. E, na verdade, desconhece-se porque é um animal sensível a certos tipos de bacilos e não a outros. Quando se injecta o «factor-corda» a um animal tuberculizado, assiste-se a uma proliferação bacteriana, e agravamento da doença. Como factor de virulência teria, assim, um efeito antigénico o que permitiria a multiplicação dos bacilos no interior dos fagócitos.

Formas atípicas

O «atipismo» da micobactéria constitui um dos problemas mais discutidos na moderna bacteriologia. Como veremos adiante é muito possível que certas formas atípicas sejam uma consequência do uso generalizado dos antibióticos.

Têm as mesmas interesse clínico pela semelhança das lesões que provocam e que são idênticas às da micobactéria típica, além de serem resistentes aos antibióticos. Representam 35 % das bactérias isoladas nos Estados Unidos.

As formas atípicas crescem ràpidamente no meio de Löwenstein-Jensen, produzindo umas, pigmento (amarelo ou cor de laranja) e

outras, não. Distinguem-se, ainda, pelo aspecto liso das colónias. Sendo fracamente patogéneas para o cobaia necessitam de «test» especiais de identificação, incluindo métodos de natureza química e enzimática. As variedades não produtoras de pigmento, e as que produzem pigmento cor de laranja são particularmente resistentes aos antibióticos.

Mecanismos da fármaco-resistência

Todas as espécies resistem aos meios artificiais de extermínio.

O *Mycobacterium tuberculosis*, como qualquer organismo, reflecte esta lei geral da biologia.

A resistência aos antibióticos, que se situa precisamente neste âmbito parece ter, nuns casos, um carácter específico-hereditário (resistência natural) e, noutros, corresponder a uma qualidade adquirida, fortuitamente, por alguns germens pertencentes a uma população sensível (resistência adquirida).

Os mecanismos biológicos de resistência aos antibióticos são complexos e, alguns, discutíveis. A resistência adquirida poderia surgir, assim, por mutação, recombinação genética, ou adaptação fisiológica dos bacilos. A opinião dominante, todavia, é que aquela se deve a bacilos genèticamente resistentes, e não a uma adaptação de formas sensíveis a resistentes. Quer dizer, antes do contacto com o antibiótico. uma população bacteriana sensível já contém em si mutantes invulneráveis. Dever-se-ia este fenómeno a modificações acidentais na estrutura dos ácidos ribonucleico (RNA) e desoxiribonucleico (DNA), suportes dos caracteres hereditários.

A taxa de mutantes espontâneamente resistentes para a estreptomicina é, por exemplo, de 1 para 1.000.000, e para a isoniazida de 1 para 100.000. Mas a mutante com resistência dupla para a estreptomicina e a isoniazida só apareceria após 100 milhões de células sensíveis, o que corresponde ao produto das incidências para cada um dos antibióticos em separado.

O antibiótico faria, desta maneira, sòmente a selecção das mutantes resistentes. Selecção que pode ser gradual, e à medida que aumenta a concentração do antibiótico, ou, imediata, a partir da primeira mutante surgida, que se mostra logo capaz de resistir aos níveis terapêuticos da droga. A segunda possibilidade, a de maior interesse prático é, aliás, frequente.

Por sua vez o DNA proveniente duma célula dadora resistente pode ser transferido, experimentalmente, para outra, transmitindo-se assim, a resistência. Esta recombinação genética também ocorre espontâneamente, entre células de estirpes afins.

Finalmente, é, ainda, possível as células adaptarem o seu metabolismo às modificações do meio ambiente. Tratar-se-ia duma adaptação de natureza enzimática, como seja a formação de penicilinase capaz de destruir o antibiótico. O fenómeno seria, no entanto, reversível, desaparecendo logo que cessa o efeito indutor, mas também perdurável durante gerações, apesar da ausência daquele.

Ou seja, o mecanismo básico da fármaco-resistência seria a selecção de mutantes natural, ou artificialmente resistentes, e isto porque fàcilmente prescindem de determinadas reações enzimáticas normalmente necessárias à reprodução de células sensíveis ou, então, por lhes ser possível, com as mesmas, anular a acção dos antibióticos.

Concluímos estas noções gerais sobre o bacilo da tuberculose dizendo que a noção clássica do seu monomorfismo foi substituída pela da variabilidade não só no que se refere às características tintoriais, como a actividade metabólica, virulência, etc. O estudo desta variabilidade tornou-se, com a quimioterapia, uma das preocupações mais prementes e complexas da bacteriologia, não só pela frequência crescente do atipismo bacteriano, como pelas técnicas complexas, e ainda não suficientemente desenvolvidas, que aquele requer.

Comportamento do bacilo em face dos antibióticos, deduzido do estudo das peças de ressecção.

As peças de ressecção pulmonar por tuberculose, sem as alterações post-mortem, permitem a colheita, em condições de rigorosa assepsia de material para estudo bacteriológico e, desta maneira o do comportamento do bacilo após a quimioterapia.

Com ele, e a partir da cultura em meio de Löwenstein-Jensen e por inoculação ao cobaio, se constatou que, de acordo com a sua estrutura, as lesões são diferentemente ricas em bacilos com igual sensibilidade à quimioterapia, e que em cerca de 20 % dos casos não se conseguem cultivar aqueles. Bacilos não cultiváveis mostram-se, por outro lado, patogéneos para o cobaio, enquanto outros se reproduzem no meio artificial sem provocar lesões activas no animal.

No caseum sólido encontram-se, frequentemente, e ao exame directo, bacilos corados pelo Ziehl, mas que não se reproduzem no Löwenstein, nem infectam a cobaia. O bacilo comporta-se, neste caso, como o da lepra o que só por si, nos obriga a não considerá-lo como inócuo. A impregnação da peça pelo antibiótico pode ser, aliás, uma das razões da sua morte aparente.

A resistência ao antibiótico é idêntica em todas as lesões do pulmão o que, aparentemente, contradiz o critério clínico de manter a quimioterapia, apesar do isolamento de estirpes resistentes, na suposição de que nalgumas lesões possam ainda existir bacilos sensíveis. A resistência à estrpetomicina, que se desenvolve lentamente, é menos frequente que à isoniazida, sendo pràticamente inexistente para o ácido para-amino-salicílico.

Um dos ensinamentos, talvez o mais útil, que nos trouxe o estudo bacteriológico das peças de ressecção foi, sem dúvida o reconhecimento de que em cerca de 50 % dos casos operados os bacilos são ainda sensíveis, pelo menos, a dois antibióticos. Esta constatação permite-nos concluir que é relativamente frequente o abandono prematuro da quimioterapia ou que, nos fracassos verdadeiros, o mesmo não se deve, em verdade, à inactividade do antibiótico, mas a outros factores, alguns dos quais mal conhecidos, que contrariam a acção dos antibióticos no vivo.

II PATOGENIA

As relações «in vitro» entre o bacilo e o antibiótico que, como acabámos de ver, se revestem de aspectos ainda mal esclarecidos, diferem fundamentalmente, das existentes em condições ecológicas. Diga-se, no entanto, e desde já, que estas também apresentam muitos pontos controversos nomeadamente o que se entende por contágio do macro pelo microrganismo.

Consoante o estado imuno-alérgico assim varia a reposta celular do hospedeiro à infecção, o que se manifesta sobre a multiplicação e disseminação do bacilo, o efeito antibiótico e, em última análise, as manifestações clínicas da doença. As inter-acções hospedeiro-bacilo-antibiótico resultam, desta maneira, numa grande complexidade. Para a sua compreensão, mesmo parcial, não se pode isolar o estudo da patologia do da imunologia.

Imunidade em tuberculose

A multiplicação bacilar na tuberculose caracteriza-se pela irregularidade, o que não acontece noutras infecções nas quais o agente cresce e se multiplica ininterruptamente até à morte do hospedeiro ou é eliminado, definitivamente, com a cura da doença.

Essa irregularidade, que pressupõe a existência duma latência bacilar, é precisamente uma das manifestações do estado imuno-alérgico, dum equilíbrio, sempre precário, entre as duas forças em oposição.

Apesar das variedades humana e bovina da micobacteria terem uma contextura bioquímica afim, a primeira não ocasiona doença evolutiva nos bovinos, resistentes ao bacilo humano (imunidade natural). Esta resistência específica deve corresponder a uma constituição cito-humoral, que se exprime por uma rápida actividade fagocitária dos histiócitos que inibem a multiplicação bacilar. A explicação não é, todavia, suficiente, tendo-se reconhecido, por exemplo, e recentemente que a cortisona diminui a resistência natural.

Além da imunidade natural existe a adquirida. Após a inoculação bacteriana o organismo virgem reage apresentando manifestações inflamatórias locais que bloqueiam, mecânicamente, as bactérias, a par de outras de índole geral, que neutralizam os produtos provenientes da sua lise. A úlcera cutânea e a adenopatia regional correspondem ao primeiro grupo desses fenómenos, e a viragem tuberculínica ao segundo. Se se repetir a infecção, curada a inicial, os acontecimentos apresentam-se contraditòriamente (fenómeno de Koch); a uma reduzida sensibilidade local, com hipersensibilidade geral observáveis no animal virgem, opõe-se, no reinfectado, uma hipersensibilidade local com imunidade geral (*paradoxe Reaktion*, Behring).

O fenómeno de Koch, ou a reacção paradoxal de Behring, dominam toda a patogenia da tuberculose, sendo fundamentais para a sua compreensão.

E apesar de não sabermos concretamente a que se deve a resistência adquirida, se à hipersensibilidade, que permite a rápida colocação em jogo dos factores de defesa, se à formação de anticorpos específicos, na prática quando procuramos compreender por que só algumas pessoas, igualmente sujeitas ao contágio, adoecem, e sempre dum modo «individual», fazemo-lo pensando mais no organismo do que no bacilo.

Temos, portanto, duas espécies de reacções alérgicas, uma imediata, anafilática, de tipo antigeno-anticorpo com libertação de histamina,

e outra celular, tardia, que corresponde à reacção cutânea tuberculínica, e que seria devida a acção do antigeno sobre as células fixas do organismo. A reacção tuberculínica, ao contrário da primeira, não é transmissível passivamente. No entanto nem uma, nem outra, se relacionam com a imunidade, visto a alergia não decorrer paralelamente a esta.

Falta provar, com segurança, o papel dos anticorpos humorais, circulantes, na imunidade da tuberculose. O soro de animais imunes, apesar de aglutinar «in vitro» o bacilo tuberculoso, não tem sobre ele qualquer efeito bactericida ou bacteriolítico, o que não deixa de ser paradoxal. Por esta razão alguns autores afirmam, inclusivé, que a imunidade é apenas uma consequência da hipersensibilidade tuberculínica, sem qualquer relação com a existência de anticorpos.

Na prática os indivíduos tuberculino-negativos, em igualdade de contágio, têm maiores possibilidades de adoecer com uma forma evolutiva do que os tuberculino-positivos.

Alterações tissulares provocadas pelo bacilo tuberculoso

As alterações morfológicas ocasionadas pelo bacilo deveriam ser, pelo menos aparentemente, mais fáceis de compreender do que as suas repercusões sobre o estado imuno-alérgico. Em verdade conhece-se a natureza anatómica dos órgãos, sede do processo infeccioso e seus tipos diferentes de reacção. Simplesmente a evolução não depende fundamentalmente do substracto anatómico, mas de dois factores colaterais a virulência do bacilo e a sensibilidade do organismo infectado. E porque assim é, torna-se particularmente difícil formular um prognóstico sobre a evolução duma determinada forma de tuberculose pulmonar.

As modificações tissulares provocadas pelo bacilo, podem ir da simples lesão infiltrativa, indiferenciada, à lesão bem caracterizada, específica. Descreveremos sucessivamente as alterações iniciais e as tardias.

A injecção cutânea na cobaia de bacilos tuberculosos humanos determina um pequeno abcesso, com emigração local de leucócitos. Se o bacilo for inalado, a sua multiplicação intra-alveolar conduz a um exudado inicial, igualmente não específico, a que ulteriormente se juntam células de descamação do epitélio, células mononucleares e epitelioides (alveolite).

Quinze a vinte dias após a formação do abcesso, e coincidindo com a diminuição do número de bacilos, surge o tubérculo formado por células epitelioides e linfócitos. Parece que as células epitelioides não são mais do que fagocitos mononucleares, de que diferem pelo tamanho e pelo núcleo. Têm-se explicado a sua formação, ou por factores imunitários ou a partir da fracção lipídica dos bacilos, o que é improvável porque quando as células epitelioides aparecem estes decrescem em número.

O tubérculo é, ainda, constituído por células gigantes, ditas de Langahns, maiores do que as epitelioides, e por vezes com vários núcleos. Corresponderiam a um processo celular degenerativo ou, igualmente, a uma reacção celular aos lípidos bacilares. Na sua forma definitiva a lesão histológica elementar seria, por conseguinte, constituída, centralmente, por uma, ou várias células epitelioides dispostas radialmente e, perifèricamente, por fibroblastos, linfócitos, monócitos e células do plasma, ligadas por uma neoformação do retículo pulmonar.

Quer dizer, o bacilo produz modificações tissulares de tipo exudativo, que no pulmão conduzem à alveolite, e de tipo produtivo, o tubérculo. Uma, ou outra, podem iniciar o processo, localizando-se por exemplo, o tubérculo nos septos inter-alveolares.

Como se disse, alguns autores atribuem as lesões produtivas à fracção lipídica do bacilo. Todavia, não só a tuberculina é capaz de ocasionar, experimentalmente, tubérculos como a quantidade de lípidos requerida para a obtenção dos mesmos excede a que habitualmente existe na bactéria.

Isto permite-nos concluir, pela interferência de vários factores, atribuindo o tipo da lesão inicial não à constituição química do bacilo, mas ao seu número, (infecção pauci-bacilar, ou maciça) à intensidade da multiplicação, e finalmente, ao grau de hipersensibilidade do hospedeiro.

Os bacilos invadem seguidamente os septos inter-alveolares (reacção intersticial); a alveolite inicial alarga-se e o exsudado, no seu ponto central, entra em caseificação. A pneumonia caseosa primária circunscrita (foco de Gohn) é de tamanho variável.

Devido à disseminação linfática dos bacilos a adenopatia regional é atingida. Os produtos da desintegração bacilar, por sua vez, alargam ainda mais a pneumonia inicial (reacção perifocal de TENDELOO) que se revela na radiografia como sombra homogénea, que encobre a disposição bipolar do complexo primário (infiltração primária).

Qual o destino do complexo primário?

O bacilo mal atinge a adenopatia regional dissemina-se por via linfo-hematógenea (disseminação precoce de Hübschmann). Atinge assim vários órgãos, deixando de ser exclusivamente intra-pulmonar; após um período de latência, muitas vezes em plena reabsorção, ou já na cura total do complexo primário, estas metástases manifestam-se sob a forma de tuberculose orgânica (cerebromeníngea, osteoarticular, renal, etc.).

O complexo primário cura habitualmente por calcificação. Mas pode também evoluir: o foco parenquimatoso escavar, disseminar-se intracanicularmente, ocasionando uma forma broncogénea (tísica primária, dos autores alemães); ou o gânglio, obedecendo a um mecanismo fisiológico que tem o seu simile na escrófula, que drena para a região cervical, fistulizar para um brônquio (perfuração gangliobrônquica).

Esta evolução é comum à criança e ao adulto. A primo-infecção do adulto tem, no entanto, uma morfologia atípica, manifestando-se quer sob a forma de infiltrados, antigamente sempre considerados de reactivação (infiltrado precoce de ASSMANN), de focos iniciais (MALMROS e HEDVALL) ou duma pneumonia caseosa, regra geral da base, e que UEHLINGER descreve como tendo a forma duma cascata (perfuração gânglio-brônquica).

Tanto na tuberculose brongénea como na hematogénea dão-se alterações tissulares tardias das quais fazem parte a caseificação, a liquefação e a fibrose.

A caseificação característica fundamental da infecção tuberculosa, é constituída por uma degenerescência e necrose celular, com aglutinação dos tecidos numa massa amorfa. Posteriormente, liquefaz-se, eliminando-se por via brônquica.

Assim se forma a cavidade. Ela constitui um acontecimento decisivo, uma segunda doença (GRAEFF), de extraordinária importância patogénica e epidemiológica, porque vai permitir que os bacilos, agora em contacto com o oxigénio, se multipliquem e se disseminem.

A fibrose, pelo contrário, corresponde à fase de estabilização e de reparação dos tecidos. O tecido conectivo constituído por fibras pré-colagéneas, colagéneas e elásticas, dispõe-se à volta das estruturas destruídas, limitando-as ou encapsulando-as; assim acontece às cavidades e aos pequenos focos caseosos.

Os tubérculos transformam-se em cicatrizes colagéneas, originando-se desta maneira a fibrose e a cirrose pulmonar.

A cavidade, por sua vez, é igualmente passível de evolução e de cura. Uma vez eliminado o cáseo, mesmo que a perda de substância

seja mínima, a cavidade poderá aumentar ràpidamente de tamanho, progredindo devido a factores meramente mecânicos (insuflação e repuxamento das paredes) condicionados, uns pelo brônquio de drenagem (mecanismo valvular), outros pela contextura elástica do parênquima (trauma respiratório). Mas se estes factores forem anulados, a pressão intracavitária diminuirá, as paredes adossar-se-ão, e a cavidade transformar-se-á numa cicatriz radiada; ou curar por encerramento da junção broncocavitária, retenção do seu conteúdo caseoso, tomando o aspecto da cavidade replecta (cura fechada); ou ainda, por epitelização da sua parede interna e a partir do epitélio do brônquio de drenagem, transformando-se em cavidade quística (cura aberta).

Quer dizer: o destino da cavidade está ìntimamente ligado ao do seu brônquio de drenagem, e ao das lesões nele localizadas (tuberculose brônquica) que podem condicionar o agravamento dos factores mecânicos, mas também à natureza da sua parede, e ao tipo das lesões que a rodeiam (exsudativas ou produtivas). É assim que consoante a cavidade for elástica ou rígida, primária, secundária ou terciária, assim variará o seu prognóstico.

Ainda pelas mesmas razões difere o prognóstico de acordo com a patogenia da forma, ou seja consoante a tuberculose pulmonar é hematogénea ou broncogénea.

Diferenças de reacções tissulares devidas aos antibióticos

A regressão espontânea das lesões infiltrativas do pulmão, inclusivé a cura cavitária, eram bem conhecidas antes do aparecimento dos antibióticos. Estes, no entanto, não só aumentaram significativamente o número de casos possíveis, como, principalmente, encurtaram o tempo necessário para a cura.

Os infiltrados recentes, e as disseminações de tipo hematogéneo, ou broncogéneo, absorvem-se ràpidamente sem deixar sequelas, o que já não acontece ao foco inicial, necrótico, que persiste durante muito tempo, deixando lesões remanescentes, sempre susceptíveis de se reactivarem. Devido aos antibióticos a reacção peri-focal de Tendeloo, a infiltração peri-cavitária, e o componente infiltrativo das lesões nodulares ou dos focos encapsulados, regressam, pois, ràpidamente. Não se dando a sua organização, a fibrose pulmonar é reduzida, apresentando-se as cavidades da parede finas e as lesões nodulares sem enfisema peri-focal.

Este efeito realiza-se, regra geral, num período de 3-4 meses, após o qual se pode reconhecer qual a verdadeira extensão do foco necrótico. A quimioterapia, todavia, como o documentam as peças de ressecção, não evita que alguns focos necróticos evoluam para a liquefacção, que, assim, permanecem, apesar do tratamento prolongado e contínuo, como focos potencialmente perigosos.

A quimioterapia actua ainda ao nível da junção bronco-cavitária, interferindo, desta maneira, com o comportamento da cavidade. Bloqueando a referida junção, o caseum fica retido, constituindo-se assim a cavidade replecta, que lembra um tuberculoma. Se, pelo contrário o lume do brônquico de drenagem fica patente, o caseum é eliminado, apresentando-se a cavidade detergida. Por metaplasia o epitélio brônquico pode então revestir, parcial ou totalmente a superfície interna da cavidade, tomando esta o aspecto bolhoso ou quístico. No primeiro caso fala-se de cura fechada, no segundo de cura aberta. A prática diz-nos, no entanto, que, uma e outra, podem representar pontos de partida para futuras reactivações.

Ou seja é relativamente ineficaz o efeito dos antibióticos sobre as lesões caseosas, ou úlcero-caseosas extensas, assim como sobre os tuberculomas e focos caseosos encapsulados.

Em verdade se a quimioterápica favorece as reacções fibroblásticas das lesões graves, impedindo talvez, a caseificação, enquanto promove o aparecimento duma esclerose pulmonar, mais ou menos densa, inclusivé de blocos fibrosos, não elimina, habitualmente, as cavidades nem os focos fibro-caseosos, que continuam assim a representar uma ameaça para o doente e um perigo para a sociedade.

Tisiogénesis. Implicações práticas

A eclosão da tísica, tuberculose broncogénea do adulto, deixou de ser obrigatòriamente compreendida no sentido estrito da teoria de Ranke, teoria que, aliás, ficou na história da medicina como uma das mais notáveis sistematizações.

Ranke considerava como se sabe, a tuberculose evoluindo por ciclos, correspondendo a outros tantos estados imuno-alérgicos do organismo. A tísica, de acordo com a mesma, representaria apenas uma manifestação, mais ou menos tardia, da primo-infecção.

Actualmente alguns autores consideram, pelo contrário, a primo-infecção, a tuberculose hematogénea e a broncogénea como sindromas

anatomo-clínicos habitualmente independentes, e sem necessidade de se filiarem no mesmo processo evolutivo. Nos países com grande morbilidade, acontece ser o indivíduo infectado em criança e reinfectado em adulto, tendo a tísica uma origem exógena. Os factos que parecem corroborar este ponto de vista são de natureza epidemiológica (os tuberculino-positivos sujeitos a contágios repetidos reinfectar-se-iam com frequência) bacteriológica (as lesões primárias estão pràticamente esterilizadas ao fim de cinco anos) e anatómica (serem vulgares as calcificações ganglionares nas autópsias de tísicos). Por outro lado a primo-infecção da criança, como do adulto, pode evoluir num único surto para a tísica, e em tal circunstância seria inadequado falar dos três estádios de Ranke.

Mas a prova iniludível de que a tuberculose do adulto se filia, por vezes, numa reinfecção está naqueles casos que tendo feito o seu primeiro contágio antes do aparecimento dos antibióticos, quando adoecem posteriormente com uma tuberculose evolutiva, esta pode ser ocasionada por estirpes farmaco-resistentes primárias, ou seja por bacilos já modificados pelos novos agentes terapêuticos.

O factor epidemiológico parece ser, na realidade, o decisivo na tisiogénesis. É assim que nos países com fraca morbilidade a tuberculose broncogénea se deve a primo-infecções tardias progressivas, e nos que têm maior incidência a repetidas reinfecções exógenas. Explicar o polimorfismo da tuberculose apenas por variações específicas, características de cada ciclo, da alergia e da imunidade, como fazia Ranke, é minimizar a importância do factor epidemiológico.

Quer dizer a tuberculose pulmonar evolui, ordinàriamente, por surtos e a partir da exacerbação de focos tuberculosos latentes de origem endógena (reactivação) ou exógena (reinfecção).

Mas o importante é reconhecer para determinada situação epidemiológica, qual o potencial evolutivo dos focos latentes pré-tísicos, e, se reconhecido, qual a conduta terapêutica a seguir.

De facto tratar um determinado caso de tuberculose pulmonar pressupõe, pelo menos três noções fundamentais:

1.º — Provável mecanismo patogénico da infecção.
2.º — Tipo anatòmicamente dominante das lesões pulmonares.
3.º — Evolução sempre imprevisível da doença tuberculosa.

O que, aliás, se integra na conduta geral do clínico que antes do início do tratamento deve diagnosticar o sindroma morfológico e clínico-funcional em questão sem o que a terapêutica não é científica, mas sintomática.

O aparecimento dos antibióticos parece ter, a este respeito, diminuido a importância do prognóstico das fases pré-tísica, e tísica da doença. No entanto, os fracasos da quimioterapia são devidos precisamente, a uma deficiente valorização das potencialidades evolutivas das lesões, ou seja ao desconhecimento das noções atrás referidas.

No sentido de exemplificar o que se afirma apresentaremos, seguidamente, e dentro da história natural da tuberculose pulmonar considerada nas suas fases principais — primo-infecção, tuberculose hematogénea e broncogénea, alguns dos quadros evolutivos mais frequentes na clínica.

Primo-infecção

Sendo regra geral a via de entrada do bacilo a aérea, o substracto anatómico da primo-infecção é, como se disse, o cancro de inoculação pulmonar, também denominado foco primário, ou de Gohn, com linfangite e adenopatia regionais.

O aspecto bipolar, em alter é, por vezes modificado, ou por ausência aparente de um dos elementos, ou por uma «sombra», mais ou menos difusa, que alguns autores designam como «epituberculose». A constituição desta é variável, podendo ser determinada por três tipos diferente de lesões histológicas:

a) Lesão infiltrativa peri-focal (pneumonia gelatinosa), por reacção de hipersensibilidade à tubérculo-proteína.

b) Pneumonia tuberculosa por progressão do foco primário.

c) Atelectasia devida a compressão brônquica pela adenopatia.

Acrescente-se, não obstante, que a «sombra» não é de natureza pura, visto na sua constituição entrar habitualmente os três elementos histo-patológicos citados. Radiogràficamente apresenta-se, todavia, sob um aspecto homogéneo em vidro foscado (Caso I).

A configuração bipolar, de tipo infantil, da primo-infecção, torna-se mais rara à medida que a idade avança. Pode, por exemplo, manifes-

tar-se no adulto apenas por uma adenopatia de rápida progressão (Caso II).

A primo-infecção não é um acontecimento local, mas desde logo geral, porque o bacilo, como se aludiu atrás, dissemina-se precocemente, por via linfo-hematogénea dando metástases nos andares pulmonares superiores, particularmente nos vértices (focos de Simon) capazes de reactivação ulterior. Veremos adiante outras consequências deste tipo de disseminação.

A primo-infecção generaliza-se ainda por via brongénea, a partir da liquefação do foco primário (cavidade primária) ou por perfuração ganglio-brônquica, conduzindo ambos à tísica primária (Caso III).

Tuberculose hematogénea

A bacteriémia precoce passa, regra geral, desapercebida. Mas se o número de bacilos que irrompe na circulação foi em grande número (abertura dum gânglio, ou dum foco caseoso da íntima de um vaso) o quadro clínico torna-se «fulminante» (Sepsis tuberculosa) ou mais, ou menos grave, granulia aguda ou fria. Por vezes o quadro clínico da granulia é o da febre tifoide (Caso IV).

Pela sua localização nas meninges, laringe, rim, etc., o bacilo pode ocasionar uma doença extra-pulmonar que evolui, apesar do complexo primário estar curado, ou em via de cura.

Os dois tipos de disseminação hematogénea, pulmonar e extra-pulmonar, por vezes coexistem. A sintomatologia pulmonar é, então, ausente, manifestando-se a doença, por exemplo, pela sua localização laríngea (Caso V).

A granulia fria, ou tuberculose disseminada crónica, confinada aos pulmões, também pode originar, se bem que raramente, uma pneumonia lobular caseosa, que, escavando-se, é o ponto de partida da tísica (Caso VI).

Tuberculose broncogénea

A tuberculose broncogénea (tísica) distingue-se pela assimetria das lesões, marcada tendência para a caseificação e formação de cavidades.

Pensava-se, clàssicamente, que tinha sempre um início apical, progredindo, depois, insidiosamente, e no sentido apico-caudal, até que Assmann, descreveu o infiltrado tisiogénico de localização infra-clavicular. Na actualidade, sabe-se que este é, por vezes, expressão duma primo-infecção do adulto (Caso VII). O infiltrado pré-tísico pode corresponder, ainda, e como se disse a uma reinfecção exógena, ou a uma reactivação de antigos focos quiescentes duma primo-infecção curada se bem que, no passado, se tenha valorizado excessivamente as possibilidades de persistência bacilar em tais lesões.

O infiltrado precoce, apesar de escavado por vezes só se reconhece, tomogràficamente (Caso VIII). A pneumonia caseosa, que corresponde à caseificação maciça de todo, ou parte dum lobo pulmonar, manifesta-se, clìnicamente por um acentuado grau de toxemia que pode conduzir ràpidamente à morte (tísica galopante) e apesar dos modernos bacteriostáticos (Caso IX).

Outras vezes é a pleurisia que, na ausência aparente de lesões parênquimatosas, surge, como um epifenomeno, no início da tísica galopante (Caso X).

Determinados mecanismos de resistência, ou de defesa local, impedem nalguns casos, pelo menos temporàriamente, a progressão da doença. Por exemplo, um pneumotorax espontâneo, uma pleurisia sero-fibrinosa, podem colapsar cavidades; o mesmo acontece, por vezes, com a atelectasia lobar (Caso XI). Trata-se, assim, duma tendência para a cura, duma oportunidade de que o clínico deve saber tirar partido para o tratamento adequado.

O prognóstico, inclusivé a orientação terapêutica, dependem assim, e como se disse atrás do diagnóstico diferencial entre uma forma hematogénea e broncogénea. Num quadro sinóptico resumimos as suas características mais importantes.

TUBERCULOSE PULMONAR

	Hematogénea	*Broncogénea*
Localização	Segmentos apicais e sub-apicais	Lobo superior e segmento apical do lobo inferior
Tipo anátomo-patológico da lesão	Caseificação escassa. Tendência para a fibrose (zonas de enfisema regional compensador) e calcificação	Grande tendência para a caseificação (hepatização pneumónica, broncopneumónia caseosa).
Aspecto radiográfico	Cavidade em saca-bocados	Cavidade: primária Cavidade: secundária Cavidade: terciária
	Infiltrados maculiformes, apicais, bilaterais	Infiltrado precoce Pneumonia caseosa Broncopneumonia caseosa
	Granúlia	
Evolução:		
a) Disseminação intracanalicular	Rara	Frequente
b) Metástases extra pulmonares	Frequentes (cerebromeníngea, osteoarticular, etc.).	Raras
c) Tuberculose brônquica	Rara	Frequente (estenose brônquica; cavidade insuflada)
d) Pleurisia	Frequente	Rara
e) Atelectasia	Rara	Frequente (infecção secundária com fibrose e bronquiectasias)
Sintomas respiratórios	Raros	Frequentes (toxemia tísica)

III TRATAMENTO

A — Quimioterapia da Tuberculose

Generalidades

A quimioterápia das infecções remonta a Ehrlich. Era sua pretensão destruir directamente o germen (bactericídia) administrando substâncias de natureza química, que não prejudicassem o organismo.

Mas é só com os trabalhos de Rich e Follis (1938) que se chega à quimioterápia específica da tuberculose ao demonstrar-se que a p-amino-fenil-sulfona era eficaz na tuberculose experimental do cobaio.

Dogmack (1935) e Trefoel (1936) haviam iniciado a série de investigações ao reconhecerem a importância terapêutica da molécula sulfamida. Surgiram, seguidamente, vários trabalhos orientados no sentido de exaltar as propriedades da sulfona-mãe, e torná-la mais tolerável.

Nasceram, assim, vários grupos de sulfamidas, entre elas as tiosemicarbazonas, de nítida acção tuberculostática.

A actividade terapêutica destas drogas caracteriza-se por um mesmo ciclo potencial: anel heterocíclico contendo um átomo de enxofre, com um grupo amino em posição para.

A teoria de Ehrlich dos quimiorreceptores foi, desta maneira, substituída pela teoria da competição antagonista, com a qual se pretende encontrar, para cada factor de crescimento, a estrutura química capaz de o inibir.

A síntese da tiosemicarbazona conduziu, por sua vez, à descoberta duma nova classe de tuberculostáticos, em cuja molécula já não figura o enxofre, e das quais a mais activa é a hidrazida do ácido isonicotínico.

Devemos no entanto frisar que as relações entre a constituição química da droga e a sua actividade terapêutica iam-se mostrando por vezes, ténues, e até contraditórias. Por exemplo, os derivados piridínicos isómeros, não mantinham a mesma actividade tuberculostática da substância fundamental, sendo uns activos, outros inactivos, uns tóxicos outros não tóxicos.

Quer dizer: apesar de ter existido uma conduta lógica na descoberta dos novos preparados, deve-se a síntese dos mais eficazes a um

trabalho quantitativo, empírico. E tanto é assim que Youmans e colaboradores (1935) ensaiaram prèviamente «in vitro» cerca de 3.500 preparados orgânicos dos quais apenas retiveram 11 para a experimentação no animal.

Com Fleming (1929) iniciou-se uma nova fase, a era antibiótica.

O fenómeno da antibiose, já compreendido por Pasteur (1877), e que consiste na possibilidade de interferir e perturbar o metabolismo microbiano a partir da junção de outras bactérias, acabou por ter, como é conhecido, grandes repercussões sobre o tratamento da tuberculose. A designação de antibiótico tomou seguidamente um sentido mais lato, incluindo-se agora nela todas as substâncias, independentemente da sua origem, que actuem directamente sobre o agente patogénico, não só «in vitro», como «in vivo» e comportando-se bacteriostática, bactericida ou bacteriolìticamente.

No tratamento da tuberculose pulmonar temos, por conseguinte, dois grandes grupos de antibióticos:

I — Substâncias de origem sintética:
Ácido para-amino-salicílico (PAS) e hidrazida do ácido isonicotínico (INH), etc.

II — Substâncias de origem biológica:
Estreptomicina, diidroestreptomicina, cicloserina, etc.

«In vitro», estes antibióticos modificam os processos metabólicos fermentativos das bactérias, impedindo o seu crescimento, principalmente das bactérias em vida de multiplicação, e, em menor grau, das bactérias em repouso.

A lei que domina na quimioterapia continua a ser a do «tudo ou nada». Se não conseguirmos, batendo rápido e forte, na expressão de Ehrlich, esterilizar o organismo, basta que sobreviva uma única bactéria para que o fracasso da terapêutica seja total.

O fenómeno da farmacorresistência comprometeu, de facto, a «terapia sterilisans magna» da tuberculose pulmonar.

Mas afirme-se, desde já, que se a esterilização do organismo, como a entendida Ehrlich parece, em tuberculose pulmonar difìcilmente realizável, a verdade é que os fracassos da quimioterápia se devem, menos aos antibióticos, do que aos seus utentes, ou às circunstâncias em que são usados.

Estudo da sensibilidade bacteriana

O tratamento duma doença infecciosa pressupõe o diagnóstico e, actualmente, o estudo do comportamento biológico do bacilo em face do tratamento, quer dizer se continua ou não a ser sensível. Necessidade que se tornou numa verdade axiomática para as doenças de evolução protraida, em especial para a tuberculose pulmonar.

O diagnóstico de rotina da tuberculose pulmonar faz-se usando o conhecido método de Ziehl, o qual inclui o exame directo, em lâmina, seguido de homogenisação, quando necessário. Pode ser decisivo, se excluirmos as possibilidades de erro, como má colheita do produto a analisar (expectoração ou suco gástrico) deficiência de técnica (emprego de lâminas usadas, tempo escasso para a leitura do esfregaço, etc.) e falta de colaboração do doente.

Quando o exame directo é negativo procede-se à cultura em tubo, ou à inoculação ao cobaio. A cultura, que pode ser positiva apesar de vários esfregaços negativos, demora de 2 a 3 meses.

Isolado o bacilo semeia-se o inóculo em tubos com meio de Loöwenstein-Jensen repicando-se as colónias, regra geral ao fim do vigésimo dia, em meios sólidos. Um mês depois tem-se o resultado do antibiograma.

Interpretação dos resultados laboratoriais

A única leitura do antibiograma leva, com certa frequência, a que se modifique, por vezes radicalmente, o regime terapêutico que se seguia. Ora tal conduta é a negação dum princípio elementar de que, na prática, só se evitam os erros graves quando se cotejam os dados clínicos com os laboratoriais.

O antibiograma não tem, em verdade um valor absoluto, mas relativo, dando-nos apenas uma informação sobre a provável actividade dos antibióticos. Os seus resultados dependem da técnica usada, dos índices de actividade terapêutica, e de resistência, que se considerem, e estes podem ser diferentemente entendidos pelos vários autores e laboratórios.

A micobactéria, como se referiu, tem um dinamismo biológico, uma aptitude plástica, que só parcialmente se surpreende «in vitro». Pelos

seus mecanismos homeostáticos que, por si só, podem inibir, ou favorecer a multiplicação bacilar, o organismo em nada se compara a um meio artificial. Assim se compreende, por exemplo, que a cicloserina, inactiva no animal de laboratório seja eficaz para o homem, e que bacilos resistentes a 50 microgramas por centímetro cúbico de estreptomicina se mostrem sensíveis a 10 microgramas, quando ao meio se adiciona sangue do doente.

Constatações que nos obrigam, por conseguinte, na prática a não interromper, de ânimo leve, uma terapêutica que vinha a mostrar-se eficaz só porque, laboratorialmente, se afirmou a existência duma farmaco-resistência.

Antibióticos de primeira linha

Estreptomicina (SM)

A estreptomicina foi isolada por Schatz, e Waksman a partir de culturas do fungo Streptomyces griseus (1944).

Trata-se dum trisacárido composto por estreptidina estreptose e uma glucosamina.

Tem um espectro bacteriano bastante largo, e a sua acção tuberculostática exerce-se a partir de concentrações variando com a estirpe e a técnica. É pouco activa em meio ácido, mesmo próximo da neutralidade, tendo o máximo de actividade para um pH de 9. É essencialmente bacteriostática para a micobactéria tuberculosa.

A sua redução pelo hidrogénio forma a dihidro-estreptomicina.

Acção «in vitro»

Muitas circunstâncias influem na facilidade ou dificuldade com que é possível obter a esterilização duma cultura de bacilos, nomeadamente a constituição do meio, a idade da cultura e, principalmente, a densidade da população bacteriana.

Se o número de bacilos é relativamente escasso é mais fácil esterilizá-la com concentrações relativamente baixas do antibiótico, actuando durante prazos curtos.

A concentração bacteriostática para o bacilo de Koch é aproximadamente de 1 micrograma/mililitro.

Acção «in vivo»

Na cobaia a sua acção verifica-se após a viragem da alergia tuberculínica, no início da caseificação. Mesmo começando o tratamento em fase avançada consegue suster a progressão das lesões, imprimindo-lhes um aspecto predominantemente produtivo, com fibrose difusa e formação de tubérculos.

Esta acção, todavia, não é curativa.

O exame bacteriológico dos órgãos animais sacrificados (sementeiras e inoculação na cobaia de suspensões dos órgãos) mostra quase sempre bacilos viáveis, virulentos, mesmo quando por efeito do tratamento esses órgãos são macroscòpicamente normais, e não mostram bacilos pelo exame directo ao Ziehel. Por outro lado, algum tempo tempo após a cessação do tratamento a doença reaparece, embora em geral com uma evolução mais curta, predominando as lesões de aspecto produtivo e cicatricial.

Metabolismo

O dado mais importante sobre a circulação da estreptomicina é que, pràticamente, não atravessa a parede do tubo digestivo. Quando administrada «per os» não é, por isso, absorvida, actuando apenas sobre a flora intestinal, que modifica profundamente.

Para produzir um efeito geral tem de ser administrada por via parentérica, em geral intra-muscular. É então ràpidamente absorvida, espalhando-se a grande parte da água extra-celular do organismo, não entrando pràticamente, nas células.

Com uma única injecção intramuscular de uma dose alta, 1 a 3 g, a concentração no plasma pode chegar a um máximo de 50 microgramas por mililitro ao fim de uma a três horas, caindo, no entanto a menos de 1 micrograma 12 horas depois, e logo ser eliminada totalmente. Se administrada a intervalos regulares de 6 a 6 horas, mantêm-se no plasma a concentrações que vão de 40 a 5 microgramas por

mililitro. Sendo esta a concentração bacteriostática necessária temos, por conseguinte, de fraccionar as doses no nictémero.

Acções organotrópicas

A estreptomicina quando administrada em altas concentrações tem uma acção citotóxica geral, mas sem que se constatem alterações anatómicas grosseiras, excepto discreta glomérulotubulonecrose.

Pode provocar manifestações cutâneas de hipersensibilidade sob a forma de «rash» incaracaterístico, por vezes com aspecto de urticária, ou de edema de Quincke, ocasionalmente febril. Por vezes a toxidermia toma uma forma generalizada, exsudativa e descamativa, com ou sem estomatite. Esta pode aparecer isolada.

As principais acções tóxicas da estreptomicina revelam-se por compromisso das funções vestibulares e coclear, que interessam o oitavo par. A estreptomicina actua preferentemente sobre o nervo vestibular, o que se manifesta por um sindroma vertiginoso, e a dihidroestreptomicina sobre o nervo coclear, com perda gradual da audição.

Trata-se de lesões anatómicas perduráveis dos centros nervosos. A disfunção vestibular provocada pela estreptomicina depende da dose usada, aparecendo, regra geral, para o fim da 4.ª semana, quando se usa uma dose de 1 a 2 g diários. A toxicidade da dihidroestreptomicina para o sistema coclear origina surdez irreversível. O sintoma premonitório costuma ser um zumbido ou tinir, sem que o doente tenha ainda sensação subjectiva de perda da audição. Apenas o estudo audiométrico poderá, então, dar o alarme, mas a interrupção do tratamento nem sempre impede o agravamento progressivo da perturbação auditiva.

A neurotoxicidade é particularmente acentuada se existe uma afecção renal cocomitante, porque, eliminando-se a estreptomicina apenas pelos glomérulos, se dá uma rápida acumulação do antibiótico, mesmo com doses pequenas.

Isoniazida (INH)

Embora a substância que depois veio a chamar-se isoniazida (hidrazida do ácido isonicotínico) ou I. N. H. fosse conhecida dos químicos desde 1942 a sua eficácia no tratamento da tuberculose pulmonar só foi reconhecida clìnicamente no fim de 1951.

Acção «in vitro»

A acção bacteriostáctica da isoniazida «in vitro» exerce-se apenas sobre o *M. tuberculosis*, cuja multiplicação impede em concentrações muito baixas, desde 0,025 a 0,05 microgramas por mililitro. É, em geral, completamente inactiva contra as micobactérias saprófitas e outros microrganismos estudados.

A micobactéria tuberculosa quando cultivada em meios adicionados de pequenas doses de isoniazida perde as suas características tinctoriais, podendo, no entanto, manter, ou perder, igualmente, a virulência.

Acção «in vivo»

A eficácia da isoniazida na tuberculose dos pequenos animais de laboratório (cobaio, ratinho, coelho, etc.) é francamente superior à da estreptomicina. Actua mais ràpidamente, e ao contrário da estreptomicina, mesmo em animais com tuberculose muito avançada, inclusivé, agonizantes.

A esterilização completa dos órgãos dos animais tratados é, por outro lado, muito mais frequente com a isoniazida que com a estreptomicina.

Metabolismo

Usando métodos biológicos, químicos ou físicos (isoniazida marcada com C 14 ou N 15) verifica-se que a isoniazida é ràpidamente absorvida pelo tubo digestivo e se difunde a todos os espaços do organismo intra e extra-celularmente, incluindo a zona central de grandes massas caseosas, conteúdo cavitário, derrames pleurais e líquido céfalo-raquídeo. Atinge assim concentrações da mesma ordem em todos os tecidos e humores estudados.

Com as doses habitualmente usadas no homem (150 a 400 mg por dia, e «per os», em duas ou três doses) obtém-se no sangue concentrações da ordem de 10 a 15 microgramas por mililitro cerca de duas horas após a ingestão de cada dose, mantendo-se acima de 2 microgramas ao longo das 24 horas.

Com a administração intra-muscular e sobretudo intra-venosa obtém-se concentrações ainda mais altas, chegando a valores máximos de 30 microgramas/mililitro.

A degradação da isoniazida no organismo faz-se por um processo de acetilação, que é variável consoante o indivíduo. Como veremos adiante este facto pode ter implicações práticas.

Acções organotrópicas

A isoniazida é extremamente pobre de acções organotrópicas. A morte nas experiências de intoxicação aguda em animais dá-se por convulsões e paralisia respiratória. A tolerância varia segundo a espécie, mas as doses tóxicas são sempre muito superiores à dose terapêutica.

Também no homem se verificou grande pobreza de acções organotrópicas. Quanto ao suposto efeito eupéptico e anabólico nada se averiguou, a não ser que são consequências indirectas da sua acção tuberculostática.

Pràticamente todos os fenómenos de intoxicação pela isoniazida são do foro neuro-psiquiátrico. Podemo-los sistematizar em três grupos: polinevrites, quadros convulsivos e quadros psicóticos.

A polinevrite pela isoniazida é predominantemente sensitiva, começando por parestesias das extremidades, a que se seguem anestesia e dores, às vezes muito intensas, podendo persistir depois de terminada a administração da droga.

Os quadros convulsivos pela isoniazida aparecem sobretudo em epilépticos, mas também em indivíduos com antecedentes comiciais.

As perturbações psicóticas causadas pela isoniazida vão desde quadros leves (nervosismo, intranquilidade, sindroma asténico-hiperstésico-emocional) até psicoses francas em geral do tipo de reacções exógenas.

Um facto significativo sobre os fenómenos de intolerância do sistema nervoso pela isoniazida é serem extremamente raros e, em geral, leves com doses diárias não superiores a 5 mg por Kg de peso por dia. Com doses diárias mais elevadas (superiores a 8 mg por Kg. de peso por dia) não só os quadros convulsivos e psicóticos são relativamente frequentes, como também a polinevrite (10 — 20 %).

O efeito profiláctico atribuído à piridoxina talvez se deva ao facto de inactivar a isoniazida.

Efeito comparativo da estreptomicina e da isoniazida

Logo no ano em que foi descoberto a isoniazida, verificaram-se e confirmaram-se vários factos de ordem experimental, clínica e até epidemiológica que levaram a pensar que a eficiência da isoniazida no tratamento da tuberculose pulmonar seria muito superior à da estreptomicina.

Entre os argumentos de ordem experimental estavam:

1) O seu poder tuberculostático «in vitro» exercia-se em concentrações de 10 a 100 vezes inferiores às necessárias para a estreptomicina.

2) Difundia-se a toda a água do organismo, incluindo a água intra-celular, enquanto a difusão da estreptomicina eram limitada por factores, que se ignoravam.

3) Não se conheciam nos meios internos do organismo substâncias capazes de inibirem a acção tuberculostáctica da isoniazida, o que já se reconhecera ser possível para a estreptomicina.

4) A isoniazida era eficaz na tuberculose muito avançada, pré--terminal, dos animais, quando a estreptomicina já se mostrava incapaz.

A estes argumentos juntaram-se, posteriormente outros de natureza clínica e epidemiológica que vieram confirmar a superioridade da isoniazida sobre a estreptomicina.

1) A rápida melhoria sintomática, por vezes em doentes graves, o que não se observara antes com a estreptomicina.

2) Baixa significativa da letalidade, muito superior à que se conseguira com a introdução da estreptomicina.

3) Resultados espectaculares no tratamento da meningite tuberculosa com a isoniazida, de longe superiores aos que se conseguiam com a estreptomicina.

Mas um facto veio comprometer esta superioridade: a isoniazida--resistência era frequente e precoce. Se ao fim de dois a quatro meses de tratamento dum caso de tuberculose pulmonar pela isoniazida não se chega à conversão aparecia habitualmente estirpes resistentes, coincidindo com um aumento do número de bacilos na expectoração.

Este inconveniente é, em parte, atenuado pela associação com outros tuberculostásticos. Por outro lado, e como se referiu, a isoniazida provoca alterações na contextura do bacilo que podem significar, até certo ponto, perda da virulência.

Ácido para-amino-salicílico (PAS)

Bernheim (1940) constatou que o ácido benzoico, e, particularmente, o ácido salicílico, aumentavam as exigências em oxigénio das estirpes virulentas da micobactéria tuberculasa. Esta acção exaltante é, por isso, conhecida como «efeito salicílico». Lehmann (1943), partindo desta constatação, tentou a síntese dum produto antagonista do ácido salicílico nos processos metabólicos do bacilo, o que julgou conseguir com o ácido para-amino-salicílico, atendendo à sua acção bacteriostáctica «in vitro». Posteriormente demonstrou-se, no entanto, que o PAS não tem, de facto, um efeito anti-salicílico, porque não inibe os processos de oxidação do bacilo, situando-se antes o seu modo de acção no campo das sulfamidas.

Acção «in vitro»

A acção «in vitro» do PAS é idêntica à da estreptomicina, ou seja obtém-se um efeito bacteriostático nítido com concentrações de 1 micrograma por mililitro.

Acção «in vivo»

É fraca a toxicidade do PAS para o animal de laboratório, mesmo em doses altas (4 Kg por quilo, e para o rato).

A sua acção bacteriostática é inferior à da estreptomicina, mas quando as duas drogas se administram conjuntamente, obtém-se um efeito sinérgico, quer dizer o tempo necessário para se conseguir a estabilização das lesões é, em regra, metade do que se necessitaria usando a estreptomicina isoladamente.

Metabolismo

Devido ao seu pequeno peso molecular o PAS difunde-se muito ràpidamente a todo o organismo, eliminando-se 80 % do produto, por via renal, ao fim de 10 horas. Como a concentração bacteriostática necessária é de 10 a 50 microgramas por mililitro há necessidade de

administrar doses relativamente grandes da droga cerca de 15 a 30 g. por dia. Resulta, na prática, ser o PAS dificilmente manuseável, devido à intolerância gástrica, ou local, quando administrado endovenosamente, em gota a gota. Conserva, no entanto, a sua acção sinérgica com doses mais pequenas.

Toxicidade

São relativamente frequentes e com as doses elevadas as perturbações gastro-intestinais, particularmente na administração oral. Caracterizam-se as mesmas por uma sensação de ardor epigástrico, regurgitação da droga, estado nauseoso e meteprismo, que costumam perturbar o apetite. Este inconveniente da via oral pode ser, em parte, anulado pelo uso do preparado sob a forma de solução, ou associando-o aos alcalinos.

Mais graves são os estados de colapso consecutivos a perfusões rápidas, se bem que o doente melhore logo que se interrompa a administração. Surgem, ainda, por vezes reacções febris e, no fim do primeiro mês do tratamento, eritrodermias, inclusivé quadro hemorrágicos, de tipo purpuriforme que a vit. K, ràpidamente, corrige.

Diminuida a dose, que como se disse, não afecta a sua acção sinérgica, escolhendo um preparado comercial estável, visto que algumas das manifestações tóxicas se devem a impurezas, ou às transformações químicas do PAS, e fazendo, se necessário, um dia de descanso na sua administração, o PAS é regra geral, bem tolerado e constitui um dos elementos básicos do tratamento prolongado da tuberculose pulmonar.

Antibióticos de segunda linha

Assim se denominam um certo número de bacteriostáticos que pela sua maior toxicidade e tempo relativamente curto de acção, são de uso mais limitado, obrigando, em princípio, a um estricto controle laboratorial, e clínico pelo que não devem ser administrados a doentes em tratamento ambulatório. Os mais utilizados são: cicloserina, etionamida, viomicina e kanamicina.

Cicloserina

Foi isolada de diversos fungos da ordem dos estreptomyces. A sua acção «in vitro» exige concentrações altas, «In vivo», atendendo à sua rápida eliminação pelo rim do animal de laboratório, é ineficaz. No entanto é activa no tratamento da tuberculose humana. Este facto constitui outra prova adicional das dificuldades em reproduzir experimentalmente as condições biológicas sobre que actuam os bacteriostácticos.

São particularmente graves as manifestações tóxicas neurológicas, sindroma de agitação psico-motora e manifestações psíquicas, com estados demenciais, mais ou menos graves, alguns podendo conduzir ao suicídio. A neurotoxicidade não aparece para a dose de 250 mgr. administrada duas vezes ao dia, mas já pode manifestar-se se os 500 mgr. são administrados de uma só vez. Depende ainda aquela da sensibilidade individual, ligada a certos factores predisponentes, como antecedentes psíquicos ou comiciais. É ainda, mais frequente nos alcoólicos, aconselhando-se, por isso a proibição da ingestão de álcool durante o tratamento. A piridoxina diminui a sua neurotoxicidade, mas ignora-se ainda se o facto não se deve a neutralização parcial do seu poder bacteriostáctico.

Etionamida

A etionamida (tioamida do ácido α-etil-isonicotínico) apesar de ter uma boa acção «in vitro» e «in vivo», sendo, por exemplo, mais activa que a estreptomicina, é mal tolerada pelo homem.

São particularmente frequentes as queixas gástricas, e, para as doses consideradas como terapêuticamente necessárias, as perturbações dispépticas, por vezes com nauseas e vómitos. A mulher e a criança, toleram melhor a droga. Quando associada ao INH, ou à cicloserina, e devido à neurotoxicidade das três drogas, surgem com muito mais frequência as alterações neuro-psíquicas, em especial nos alcoólicos e epilépticos.

Viomicina

A viomicina foi também obtida a partir da cultura de fungos da ordem das estreptomyces. Possui uma acção bacteriostáctica quase

exclusiva sobre a micobactéria tuberculosa. Inicialmente constataram-se vários acidentes devido a sua acção tóxica sobre o fígado, e o rim, sendo, no entanto agora melhor tolerada sob a forma de pantotenato-sulfato.

Kanamicina Neomicina

Parece tratar-se de dois tuberculostácticos similares não só do ponto de vista químico, como farmacológico, visto que os bacilos resistentes para um são também para outro. Trata-se de drogas com alta toxicidade e pràticamente sem interesse terapêutico.

Pirazinamida

Particularmente usada nos Estados Unidos da América produz hepatites tóxicas, por vezes mortais. Deve-se por isso, empregar em casos particulares e sob estricto controle laboratorial.

Tiosermicarbazona (TB 1)

Apesar da voga que teve na Alemanha é pouco activa e muito tóxica, pelo que foi geralmente banida. É apenas usada entre nós no Instituto de Assistência Nacional aos Tuberculosos.

Dosagem e eficácia comparada dos regimes com antibióticos de primeira linha

Os resultados da quimioterapia dependem, fundamentalmente da eficácia e toxicidade das drogas utilizadas, da farmaco-resistência e do tempo de tratamento.

Como é do conhecimento geral para obviar ou retardar o aparecimento da resistência, associam-se pelo menos duas drogas que, em princípio deverão ser as mais eficazes e as menos tóxicas.

Dispondo-se de três bacteriostáticos de primeira linha, estreptomicina (SM), isoniazida (INH) e ácido para-amino-salicilico (PAS), poderemos utilizar três associações duplas: INH + SM; SM + PAS; INH + PAS, ou associação tripla SM + INH + PAS.

A questão crucial é saber qual destes quatro regimes é o mais eficaz e o menos tóxico. Vários estudos foram empreendidos nesse sentido, principalmente pela administração americana dos Veteranos, Centro de Madras (1959) e pelo Medical Research Council (1953), além de outras investigações ulteriores. As conclusões no entanto, nem sempre são concludentes, havendo contradições e anomalias em parte justificáveis, pela diversidade do tipo dominante dos casos de tuberculose pulmonar escolhidos, técnica e métodos usados para o diagnóstico da farmo-resistência e, para o mesmo tipo de regime, falta de uniformidade nas doses empregadas.

Assim os autores ingleses usaram, inicialmente, o meio líquido de Dubos, que nem sempre permite detectar todos os casos resistentes (resistências encobertas). Por outro lado no decurso do tratamento podem aparecer perturbações da resistência, com retorno à sensibilidade, das estirpes, o que revela a sua heterogeneidade; da mesma maneira se não se procede a vários «testes» considera-se, por vezes, uma determinada forma como sensível quando, só o último «test» revela a resistência, etc. Mas um facto de inegável importância clínica e epidemiológica, veio comprometer, em parte as conclusões desses resultados iniciais. Trata-se da farmaco-resistência primária que, sendo cada vez mais frequente, òbviamente determina tipos aparentemente paradoxais de reacção a regimes preconizados então como eficazes.

No início do tratamento a posição do clínico geral continua, e em relação ao tisiologista a ser mais favorável. Ou seja: o tisiologista tem na sua frente duas possibilidades, uma, cada vez menos provável, de iniciar o tratamento num doente virgem de quimioterapia, ou supostamente infectado com estirpes sensíveis aos três antibióticos de primeira linha, outra, a habitual, em que é chamado a intervir num caso com farmaco-resistência secundária para um, ou mesmo dois, dos principais antibióticos. O clínico geral, pelo contrário, se excluirmos a possibilidade da farmaco-resistência primária, usufrui, pelo menos teòricamente, da vantagem de começar o tratamento em condições óptimas. No início, deste capítulo, afirmamos, todavia, que os fracassos da quimioterapia se devem menos aos antibióticos do que a quem os usa, ou às circunstâncias em que são prescritas, entendendo-se por tal as condições económico-sociais, a existência, ou não, de domícilio a rigor, de alcoolismo, além da colaboração do doente, etc.

Ao fim e ao cabo, recai sobre o clínico a responsabilidade dum tratamento mal conduzido. Interessa-lhe por isso conhecer as conclusões do Symposium realizado em Paris (Setembro 1962) no qual se estudou

a eficácia comparada dos regimes com os vários antibióticos de primeira linha, e onde se fez a síntese dos conhecimentos, já considerámos como clássicos, sobre quimioterapia da tuberculose pulmonar.

a) *Isoniazida isolada, ou em associação à estreptomicina ou ao ácido-para-amino-salicílico.*

D. Mitschison (Inglaterra) fez a revisão dos resultados obtidos em 1953 com dois regimes terapêuticos diferentes, um de 200 mgr. diários de INH e outro em que se associa 1 g. diário de S.M. Ao fim de 3 meses de tratamento a melhoria radiológica foi mais marcada com o segundo regime, respectivamente 22,5 % e 38 %.

Nos Estados Unidos, pelo contrário, usando uma dose superior de INH (300 mg) e administrando a SM, na de 1 g. duas vezes por semana, ao fim de 10 meses de tratamento os resultados obtidos com os dois regimes não diferem grandemente (50,6 % e 59 %). Atribui-se esta diversidade de resultados dos autores ingleses e americanos à dose da isoniazida, e ao tempo de tratamento. W. Tucker, no entanto, refere que as recidivas na tuberculose não cavitária, sendo os bacilos sensíveis ao INH e ao PAS, quando se usam dois regimes (INH isolado, ou INH + PAS, o primeiro na dose diária de 300 mg. e o segundo na de 12 gr.) são mais frequentes com o primeiro, apesar de não haver grande diferença radiológica ao quarto e oitavo mês de tratamento.

Administrar INH isolado ou, particularmente, em associação ao PAS, constitui um dos aspectos mais prementes da moderna quimioterapia, ainda por decidir. E isto pelas diferentes interpretações dadas aos resultados dos inquéritos a que se procedeu, nomeadamente os realizados em Cornell por Deutsche (1954) e Jordahl (1958) e o de Vargas-Jimenez (1956), este em doentes ambulatórios. Conclui-se dos mesmos que nas doses de 5 a 10 mg/kg de INH se consegue, em doentes com formas muito, ou moderadamente avançadas de tuberculose pulmonar, melhorar radiològicamente, ou mesmo encerrar cavidades em cerca de metade dos casos hospitalizados. Com a associação INH + PAS obtém-se 10 a 20 %, a mais de negativações do que usando isoladamente INH. Com este regime as reactivações são também mais frequentes, e esse é o problema fundamental.

Pode-se concluir assim que no início do tratamento se deve, mas sempre, usar a associação de dois bacteriostáticos de primeira linha, preferentemente SM + INH, deixando a associação INH + PAS como complemento da primeira fase do tratamento, e após o encerramento

cavitário, ou a negativação da expectoração. À falta de melhor, usar-se-à nesta fase, INH isolado. Pode-se fazer ainda o mesmo noutras circunstâncias especiais, como no tratamento inicial da tuberculose pulmonar não cavitária, e como profilaxia nas pessoas que fizeram uma viragem tuberculínica recente.

Só se deve usar, todavia, INH isolado nas formas cavitárias, quando não se dispõe de outro bacteriostáctico, ou surgiu intolerância para o PAS, e não é possível a administração da estreptomicina. Trata-se de uma medida de recurso que é sob o ponto de vista social um atestado de subdesenvolvimento.

b) *Dose adequada de INH*

J. March (França) reconhece que ao fim de 10 anos de administração de INH ainda não existe unanimidade quanto à dose diária necessária. Alguns autores, baseados em dados experimentais e biológicos consideram insuficiente os 4 a 5 mg/Kg, que habitualmente se preconizam. De facto, o efeito bacteriostáctico «in vitro» pode transformar-se em bactericida, se aumenta a concentração da droga; da mesma maneira quando o ratinho é tratado com doses dez vezes superiores ao usual (30 a 50 mg/Kg.) a população bacteriana sensível, baixa mais rápida e precocemente chegando mesmo a desaparecer. Uma coisa é, no entanto, segura: a dose diária de 100 mg. que por vezes se usa na clínica é insuficiente, visto não se conseguir com a mesma uma concentração sanguínea adequada e duradoira. O teor activo de INH no sangue depende do modo como se degrada o medicamento, o que se faz por um processo de acetilação, variável, de indivíduo para indivíduo, sendo a droga por vezes ràpidamente inactivada. Estes «inactivadores rápidos» terão de ser tratados com doses maiores de INH, sem o que não se conseguirá o teor bacteriostático necessário. Quando se transferem estes dados, em parte teóricos, para a clínica e se administram doses elevadas de INH (até 13,8 mg/Kg os riscos de toxicidade aumentam. Há autores, todavia, que aceitam este risco, nas formas graves da tuberculose pulmonar, particularmente na hematogenea, com ou sem localização meníngea e na tísica galopante (forma pneumónica ou broncopneumónica). Nestes casos a administração da dose alta, por uma só vez, parece diminuir o risco de toxicidade. Outros autores, pelo contrário, não reconhecem qualquer vantagem neste tipo de doses sobre o que habitualmente se preconiza 5 mg./Kg. Daí se

concluir, como o faz Mac Dermott, que a melhor dose de INH é a que se mostra eficaz, sem ser tóxica, inclusivé, acima de 5 mg/Kg.

c) *Estreptomicina diária, ou intermitente*

J. Crofton (Inglaterra) confronta à experiência da Administração dos Veteranos com a que se colheu em Inglaterra. Usando dois tipos de regimes: PAS + SM diária e PAS + SM 2 × semana (o PAS na dose de 12 g diários e a SM na de 1 g), concluíram os americanos que, ao fim do 4.º e 8.º mês do tratamento, os resultados expressos na percentagem de expectorações negativas, eram sensìvelmente iguais. No centro de investigações de Edimbourg as conclusões foram diferentes, mais favoráveis para o regime com SM diária. No entanto a dose de PAS usada foi superior (20 g diários do sal sódico).

Comparou-se, ainda, em Inglaterra o efeito da estreptomicina diária e bi-semanal, associada a 200 mg de INH. Ao fim de 3 meses de tratamento não há diferenças apreciáveis nos resultados bacteriológicos conseguidos com os dois regimes. Mas do quarto para o sexto mês as negativações da expectoração foram mais frequentes no grupo tratado com estreptomicina diária, o que se explica por uma menor incidência da resistência: 2% dos casos para o INH e nenhuma para a SM.

Por este facto Crofton, considerando que aumentaram os casos de isoniazido-resistência devido ao emprego de doses insuficientes, aconselha, na actualidade, a administração diária de SM. Se no decurso do tratamento surgem perturbações vestibulares passar-se-ia então, ao regime intermitente, associando-se eventualmente uma terceira droga. Reputa um grave erro terapêutico a associação de INH + SM 2 × semana.

d) *Associação de dois ou mais fármacos*

W. Tucker (Estados Unidos) resume as conclusões a que chegou a administração dos Veteranos (1957), usando os três bacteriostácticos de primeira linha em duas associações duplas (INH + PAS e INH + + SM) e na associação tripla (INH + PAS + SM). Administrou-se o INH na dose diária de 300 mg; a SM na de 1 g diário e o PAS na de 12 g diários. Todos os doentes eram sensíveis, aos três fármacos, e nunca tinham feito qualquer quimioterapia anterior.

Os grupos sujeitos aos três tipos de regimes eram comparáveis quanto à extensão das lesões, tamanho e características das cavidades.

Ao fim do 4.º e 8.º mês a evolução radiológica das lesões não mostrava qualquer diferença estatìsticamente significativa. O mesmo aconteceu quanto à negativação das culturas repetidas com um mês de intervalo. O comportamento das cavidades foi também idêntico. Ao fim do 8.º mês de tratamento as estirpes isoniazido-resistentes foram tam frequentes na associação tripla, como em cada uma das associações duplas. Pelo contrário o perigo da toxicidade torna-se mais marcado com a associação tripla:

INH + PAS	9 %
INH + SM	16 %
INH + SM + PAS	28 %

Quer dizer, a associação dos três bacteriostácticos maiores, sem diminuir a percentagem dos casos resistentes nem, tão pouco, aumentar a melhoria radiológica, complicar-se-ia mais frequentemente de acidentes tóxicos.

Esta conclusão, que contraria o critério terapêutico seguido nalguns centros hospitalares, onde se passou a usar sistemàticamente, a associação tripla, não tem na actualidade a mesma validade. De facto os doentes escolhidos para comparação dos três regimes nunca tinham feito, prèviamente, qualquer tratamento específico e eram todos sensíveis para as três drogas. Por isso, e atendendo à possibilidade cada vez mais frequente de farmaco-resistências secundárias nem sempre averiguadas laboratorialmente, há necessidade de usar as três drogas, mesmo correndo o risco dos acidentes tóxicos.

É o que, aliás se depreende dos inquéritos levados a cabo em Inglaterra onde se comparou a acção de dois regimes terapêuticos diferentes, sendo um triplo: INH + PAS e INH + SM + PAS. As doses de INH e PAS empregadas foram mais baixas, respectivamente 200 mg e 10 g. Parte dos doentes tinham feito quimioterapia anterior, mas eram todos sensíveis às três drogas. Tratava-se de casos crónicos, úlcero-fibrosos.

A estreptomicina foi usada apenas nas seis primeiras semanas, e na dose diária de 1 g, ficando os dois grupos depois com INH + PAS.

Ao fim de um ano de tratamento a percentagem de maus casos (morte, agravamento radiológico, ou persistência da baciloscopia positiva) era mais marcada para o regime duplo, do que para o triplo respectivamente 16 % e 3 %. Por outro lado a associação tripla conduziu a melhores resultados radiográficos do que a dupla, 84 % e 67 %. Os acidentes tóxicos ao contrário da série americana, não foram mais frequentes naquela, o que se explica pelo emprego limitado da SM a seis semanas de tratamento.

Há, pois, vantagem em administrar de início as três drogas e até se ter o antibiograma atendendo à possibilidade de uma resistência secundária para um dos antibióticos maiores, ou, até, a uma resistência primária.

e) *Resultados terapêuticos em função da sensibilidade ou da resistência bacilar.*

B. Kreis (França) resume as conclusões dos inquéritos a que se procedeu no centro de Madras (1959) sobre os resultados terapêuticos, ao fim de um ano, em doentes tratados com o regime INH + PAS. Se as estirpes são sensíveis obtêm-se 95 % de sucessos, caso contrário, 100 % de fracassos.

Com um ano suplementar de INH, não se obteve, nos casos isoniazido-resistentes, qualquer melhoria clínica (Madras 1962). Quando se procede a um ressecção mantendo-se os bacilos sensíveis à quimioterapia, apenas se isolam bacilos vivos nas peças operatórias em 10 % dos casos; se se prolonga o tratamento, ao fim de 18 a 23 meses as peças tornam-se aparentemente estereis. Pelo contrário se já existe um fármaco-resistente antes da intervenção, os bacilos vivos isolados naquelas sobem para 93 %.

f) *Resultados do tratamento nas recidivas, sendo os bacilos aparentemente sensíveis.*

Usando o regime SM + PAS, (SM na dose diária de 1 g) quando se inicia o tratamento, e para os bacilos sensíveis, ao fim de 4 meses, obtém-se 54 % de negativações da expectoração; se os bacilos já são resistentes à SM apenas se consegue 16 % de negativações.

Ao recomeçar o tratamento com o mesmo regimme por recidiva das lesões, e apesar de se isolarem bacilos ainda sensíveis os resultados das negativações, ao fim do mesmo período de tempo é apenas de 38 %. Quer dizer, neste segundo tratamento, consideraram-se como sensíveis estirpes que, de facto, já eram resistentes.

g) *Fármaco-resistência e extensão das lesões*

Com associação INH + PAS, sendo os bacilos sensíveis, para as duas drogas, consegue-se ao fim de 4 meses, negativações da ordem dos 63 % a 72 %.

No entanto se existe uma resistência para a SM as conversões baixam para 36 % e 40 %. Poder-se-à explicar o fenómeno, se bem que indirectamente, pela resistência à terceira droga, que não está, aliás, em causa. Mas o facto reflecte, antes, a gravidade das lesões, visto que os casos com resistências surgem principalmente nas formas ulcero-fibrosas, bilaterais, sendo portanto casos seleccionados. Quer dizer, se compararmos, ao fim de 4 meses, os resultados obtidos com o tratamento de formas mínimas e formas graves as negativações dão-se em 58 % dos casos para as primeiras e em 11 % para se segundas (Tucker, 1955).

O Symposium conclui que a frequência das disseminações post-operatórias depende do número de drogas ainda disponíveis para cobertura do mesmo.

São duas vezes mais frequentes se existe resistência para um dos antibióticos de primeira linha do que quando há sensibilidade para dois. Como diz Kreis «na profilaxia das complicações tuberculosas post-operatórias, os tratamentos associados são nìtidamente menos eficazes quando os bacilos são resistentes a um dos medicamentos maiores, principalmente se se trata da isoniazida».

Primeiro tratamento

Escolha dum regime quimioterápico

Quadro sinóptico

De posse dos dados elementares da patogenia da tuberculose, dos quadros radiomorfológicos que caracterizam as fases evolutivas da

da doença, conhecendo a eficácia dos antibióticos, e quais os limites da sua actividade, pode-se escolher o regime mais apropriado como primeiro tratamento quimioterápico. Mas compete ao clínico que faz o diagnóstico de evolução e com ele o prognóstico a curto, e longo prazo decidir da orientação geral. Assim, consoante a gravidade da forma urge, ou não, iniciar o tratamento nas doses máximas e na associação a mais eficaz. Por exemplo a tifo-bacilosis, a meningite tuberculosa e a tísica galopante implicam um tratamento imediato e de eficácia rápida.

Do que ficou dito atrás infere-se que devemos, em tais casos, administrar a associação dupla INH + SM ou a tripla INH + SM + PAS. A dose de INH poderá ir até 13 mg/Kg) diários e a de SM até 2 g diários, distribuídos regularmente no nictémero. Regime inicial, a ser mantido, apenas 4 a 6 semanas, ou até ao risco máximo de toxicidade, se a situação do doente o exigir.

É evidente, por exemplo, que entre o risco de surdez e o «éxitus» o médico não hesita. Nos casos de evolução sub-aguda, sem toxémia marcada, como no infiltrado precoce, pré-tísico ou na pleurisia sero-fibrinosa grave, que requerem, igualmente, tratamento imediato, usar-se-á ainda a associação, dupla, mas nas doses habituais (INH, 5 mg/Kg de peso diário, e SM, 1 g diário).

Na segunda fase do tratamento, ou seja a partir da 6.ª semana, quando se tornam mais frequentes os acidentes tóxicos da estreptomicina, está aconselhado administra-la intermitentemente, associando, então, ao regime PAS na dose diária de 10 a 12 g. Se houve necessidade prévia de a interromper, completa-se o tratamento com um antibiótico de segunda linha, preferentemente cicloserina. Após a reabsorção parcial das lesões e do encerramento cavitário, o tratamento poderá ser prosseguido, inclusivé, no . domicílio, com associação INH + PAS.

Pelo contrário se durante esta segunda fase do tratamento se constata um paragem na involução ou mesmo uma reactivação do processo por farmaco-resistência, modificar-se-á o regime de acordo com os dados do antibiograma, mas sempre à base da isoniazida, associando-se os bacteriostácticos de segunda linha: etionamida, viomicina, pirazinamida, etc.

Nas formas latentes, oligosintomáticas, como acontece normalmente na tuberculose ulcero-fibrosa crónica, com regular estado de nutrição, processo localizado a um lobo, e cavidade com reacção fibrose, mas rica de bacilos-casos que, em verdade, reflectem um estado imuno-

-alérgico favorável, poderemos usar dois regimes: SM + PAS ou INH + PAS. A maioria necessitará, no entanto, de tratamento cirúrgico. E sendo as disseminações post-operatórias mais frequentes nas formas isoniazida resistentes, parece preferível iniciar o tratamento com associação SM + PAS, administrando o PAS, inclusivé, por via endovenosa, e juntando, se necessário, um bacteriostáctico de segunda linha. Depois de reconhecida a necessidade de tratamento cirúrgico, muda-se no pré-operatório, para associação INH + PAS, regime que será mantido no post-operatório e, depois, ambulatòriamente.

De acordo com o tipo anatomo-clínico pode-se, sistematizar, como indicamos no quadro sinóptico, o primeiro tratamento da tuberculose pulmonar. O doente deve estar preferentemente internado, e em repouso absoluto, se bem que estas duas condições sejam de realização problemática por dificuldades de internamento, recusa do doente, ou ainda pela atitude insensata com que actualmente se encara o repouso. O internamento impõe-se como medida obrigatória do ponto de vista epidemiológico e clínico. O repouso não é em si, uma medida terapêutica como clàssicamente se defendia. Mas a experiência demonstra, no entanto, de uma maneira impressionante, que as disseminações são muito mais frequentes nos doentes ambulatórios do que em repouso.

Além das disseminações são, inclusivé, mais prováveis o aparecimento de novos focos evolutivos. O repouso em meio hospitalar, ou sanatorial, é, desta maneira, uma medida de contenção local da doença e de profilaxia geral, cuja influência decisiva é reconhecida pela maioria dos práticos.

Deve reservar-se assim, o domicílio para os doentes em via de cura, e após alta hospitalar. Só os que beneficiam do diagnóstico precoce de uma forma mínima, e possuam condições domiciliares apropriadas poderão, em princípio, tratar-se naquele.

A primo-infecção, se não complicada, é igualmente passível de tratamento domiciliário. É então fundamental a separação do doente da provável fonte de contágio, se fôr intra-familiar.

Ou seja até ao 8.º mês do tratamento, podemos obter os seguintes resultados:

1) Reabsorção das lesões, com negativação da expectoração e encerramento cavitário.

2) Regressão parcial das lesões, negativação da expectoração, mas persistência cavitária (cavidade fechada).

3) Inércia cavitária com baciloscopias repetidamente positivas (cavidade aberta).

Diz-se tanto na segunda, como na terceira condição que se deu um fracasso da quimioterapia. A percentagem dos insucessos variará, evidentemente, consoante o diagnótico, e internamento precoces, a natureza anatomo-clínica da doença, regimes escolhidos e condições médicas e gerais quando do início do tratamento. Mas mesmo que a quimioterapia decorra da melhor maneira a percentagem dos fracassos é de cerca de 15 %.

Tratamento dos fracassos da quimioterapia

Quando a cavidade persiste e a expectoração se mantém, ou não positiva com farmaco-resistência para um, ou dois antibióticos utilizados, conclui-se, por conseguinte, pelo fracasso da terapêutica. Regra geral, atribui-se àquela o motivo do insucesso. No entanto outras razões existem da persistência cavitária, como a tuberculose brônquica e os factores fisio-mecânicos.

Mantendo-se a cavidade, os bacilos multiplicam-se, pelo que esta é, indirectamente, causa da farmaco-resistência. Tenta-se, habitualmente, interromper o ciclo vicioso recorrendo aos bacteriostácticos de segunda linha, os quais, possuem um curto período de actividade (3-4 meses). Como veremos adiante a mancira mais racional de resolver aquele consiste em recorrer ao tratamento activo. A primeira questão que se põe em relação aos doentes que continuam com uma tuberculose activa, apesar de terem recebido quantidades apreciáveis de antibióticos, diz respeito a necessidade de manter, ou não, o INH. Descreveu-se no animal de laboratório o fenómeno da isoniazida dependência para estirpes isoniazida-resistentes. Alguns autores, inclusivé, pensam que a isoniazida dependência é capaz de anular a acção bacteriostática dos outros antibióticos ainda disponíveis, mas que foram administrados em associação à isoniazida, para a qual os bacilos se tornaram já resistentes. Esta suposição é contrariada pelos seguintes argumentos.

1.º O facto do doente eliminar alguns bacilos, isoniazida-resistentes não prova que todos os bacilos que alberga sejam resistentes.

2.º As propriedades biológicas das estirpes isoniazida-resistentes e isoniazida sensíveis não são as mesmas, visto aquelas serem de pequena ou nula patogenidade.

3.º Apesar de se isolarem bacilos isoniazida-resistentes a manutenção do INH impede o agravamento das lesões, o que revela o seu efeito terapêutico protector.

O emprego dos bacteriostácticos de segunda linha pressupõe a sua associação a outros para os quais os bacilos ainda sejam sensíveis.

A associação ideal será com a SM, ou o INH. Mas o que acontece, na prática, é existir uma farmaco-resistência, para ambos. Por isso há habitualmente, necessidade de associar dois bacteriostácticos de segunda linha o que devido à sua toxicidade obriga a um controle clínico e laboratorial incompatível com a sua administração domiciliária.

Cicloserina

A associação INH + Cicloserina é particularmente activa. A sua eficácia parece igual à da associação INH + SM diária. O único inconveniente deve-se à sua toxicidade, que pode ocasionar um síndroma de agitação psico-motora, de tipo epiletiforme como se disse.

A neurotoxicidade da cicloserina não aparece com a dose de 250 mg duas vezes ao dia, o que já não acontece quando se administram os 500 mg de uma só vez, prevenção terapêutica que, aliás, também já aludimos atrás.

Etionamida

A associação da cicloserina com a isoniazida é de maior eficácia, mas apenas como regime de pequena duração, devido à sua toxicidade, particularmente náuseas e vómitos (60 % dos casos) e ao rápido aparecimento da farmaco-resistência.

A etionamida administrada sob a forma de supositórios é menos tóxica, mas parece que o facto se deve à menor eficácia, atendendo

à rápida desintegração da droga. Todos os outros bacteriostáticos de segunda linha como a *viomicina, neomicina, kanamicina, pirazinamida*, etc. podem ser, como se disse, usados nos fracassos do primeiro tratamento, mas na condição de os associarmos sempre à isoniazida, e independentemente de existir, ou não, isoniazida-resistência. No entanto se ainda existe sensibilidade bacteriana para a estreptomicina deve-se associar esta à pirazinamida durante 3 meses, prosseguindo-se, depois, o tratamento com INH + PAS.

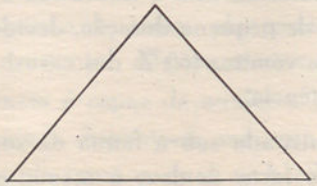
Conclusão

Os resultados da quimioterápia dependem fundamentalmente, do diagnóstico e internamento precoce, da sensibilidade bacteriana inicial, do regime terapêutico escolhido e das condições em que o mesmo se realiza. O melhor regime terapêutico de que actualmente dispomos é a associação INH + SM diária.

Se a situação clínica o exigir, pela gravidade da forma, ou pelo acentuado grau de toxemia, pode-se adicionar ao mesmo PAS. Tanto um regime, como outro, devem ser, no entanto, instituídos com o doente internado.

A associação INH + PAS, que é quase tão eficaz como a INH + SM diária, pode ser usada indistintamente, no hospital, ou domicílio, desde que o doente não omita o PAS, por ser menos agradável de ingerir. Preconiza-se por isso, preparados que já contenham as duas drogas adicionadas. Mas mesmo com um tratamento supostamente feito em boas condições, 15 % a 30 % dos doentes com formas moderadas, ou muito avançadas, ao fim de seis meses, ou mais, continuam com cavidades, e positivos. Esta percentagem aumenta ràpidamente se fracassa um dos vértices triângulo:

Diognóstico precoce



Internamento precoce

Regime quimioterápico adequado

Na segunda fase do tratamento, que, «grosso modo», se estende da sétima semana ao oitavo mês, há eventualmente necessidade de proceder à revisão do tratamento. Na nossa experiência deve-se fazer a mesma cerca do terceiro e oitavo mês de tratamento.

A primeira decisão a tomar refere-se à associação da colapsoterapia à quimioterapia, a segunda, à indicação do tratamento cirúrgico, por terem fracassado as medidas médicas de encerramento cavitário.

O tratamento da tuberculose pulmonar é, na realidade, dominado por dois factos essenciais: a resistência bacteriana e a resistência cavitária (inércia). Basta que surja uma resistência para um dos bacteriostáticos maiores, para que os resultados do tratamento sejam medíocres. O fracasso global do tratamento, se incluirmos as reactivações tardias, dos doentes tratados médica ou cirùrgicamente, pode ser então de 20 a 35 %.

Por outro lado se a cavidade persiste para lá do oitavo mês, as probabilidades do encerramento tornam-se mínimas, e maiores as das reactivações post-operatórias, e na medida em que se protela a intervenção cirúrgica.

PRIMEIRO TRATAMENTO

	Hospital		Domicílio
	1.ª fase (1.ª — 6.ª semana)	2.ª fase (7.ª semana ao 8.º mês)	Do 8.º ao 18.º mês
Formas agudas Tuberculose hematogenea	INH (5-13 mg/Kg de peso diário) + SM (2 g diários)	INH + SM (1 gr. 2 × semana) + PAS (10-12 gr. diários) Eventualmente bacteriostáticos de 2.ª linha.	INH + PAS
Pneumonia caseosa	I d	I d	I d
Broncopneumonia caseosa	I d	I d	I d
Formas sub-agudas: Primo-infecção	INH + PAS	INH + PAS	INH
Infiltrado precose	INH (5 mg/Kg) + SM (1 g.d.)	I d	INH + PAS
Pleurisia sero-fibrinosa	INH + PAS	I d	I d
Formas latentes: Tuberculose ulcero-fibrosa	SM + PAS	I d	I d
Tuberculose fibro-nodular	I d	I d	I d

Terceiro mês: Decidir sobre necessidade de colapsoterapia médica.
Oitavo mês: Decidir sobre necessidade de tratamento cirúrgico.

B) **Tratamento activo**

1) **Colapsoterapia — Considerações gerais**

É do conhecimento geral que na época pré-quimioterápica o pneumotorax foi soberano.

Sem mais nada de útil a fazer, o tisiologista iniciava-o, frequentemente, de urgência, ou então após uma cura de «arrefecimento» do processo em regime sanatorial. Os resultados dependiam da escolha, mais ou menos criteriosa dos casos, da experiência, e da conduta seguida mas, também, do tempo de observação e das condições económico-sociais do doente. A colapsoterapia nuns casos conduzia a uma cura rápida, mas noutros, ao agravamento da doença.

Deve-se a Forlanini (1882) a teoria de que a cavidade progride fundamentalmente por factores fisio-mecânicos, sendo suficiente a supressão do movimento respiratório, para que feche a cavidade, interrompendo-se assim a evolução da tísica. O colapso actuaria colocando em repouso a zona pulmonar atingida, com vicariação do pulmão restante. Resulta, deste modo, uma redistribuição das forças de tensão que se exercem sobre aquela, sem haver própriamente compressão. O seja não seria necessário um pneumotorax hipertensivo para se conseguir a desejada anulação da cavidade.

A teoria de Forlanini foi, no entanto, mal compreendida na prática, pelo que se generalizou o conceito de que o pneumotórax devia imobilizar o pulmão de uma maneira absoluta, (pneumotorax hipertensivo) e daí frequentes e graves complicações, como o encarceramento pulmonar, empiema, etc.

Só mais tarde com Ascoli (1952) se passou a usar o pnemotórax apenas como supressor do traumatismo funcional, conduzindo-se sempre com pressões negativas, e de uma maneira electiva (pneumotórax hipotensivo).

Mas apesar do novo método mantinham-se muitos dos inconvenientes, particularmente o côto negro e a insuflação cavitária que, por vezes, obrigavam ao rápido abandono do tratamento. A broncoscopia que, entretanto, foi introduzida na clínica por Chevalier-Jackson, para estudo da patologia brônquica, permitiu por um lado, compreender o mecanismo dos acidentes e, pelo outro, melhorar as indicações.

Sabe-se o que aconteceu depois. A voga da colapsoterapia deu lugar à dos antibióticos e à das ressecções. Concorreram para isso vários factores. O primeiro foi, evidentemente, o entusiasmo com se acolhe-

ram aqueles. Depois, e atendendo ao rápido desenvolvimento da técnica cirúrgica, a colapsoterapia, nas várias modalidades clássicas, responsabilizada por um longo cortejo de insucessos, perdeu, naturalmente, a primazia de que disfrutava a favor da intervenção radical.

Ao fim de cerca de vinte anos de experiência dos bacteriostáticos assiste-se, no entanto, à revisão desta atitude. De facto deixou de haver indicações para a colapsoterapia imediata, mas o seu interesse é inegável como tratamento complementar, quer dizer diferido no tempo. O momento oportuno para se iniciar varia, no entanto, consoante a gravidade inicial das lesões e a experiência individual. E. Bernard por exemplo, preconiza o início do pneumotorax após a sexta semana, se a cavidade persistir, apesar da quimioterapia. J. Craford e outros vão mais longe e defendem a sua necessidade, mantendo-o temporàriamente, mesmo nos casos onde a cavidade fechou (pneumotorax de segurança).

O reaparecimento do interesse pela colapsoterapia deve-se às seguintes causas:

1.º Os insucessos dos antibióticos, mesmo com tratamentos regulares, podem atingir 15 % — 30 %.

2.º As complicações post-operatórias na cirúrgia das exeréses (disseminações e fístulas pleuro-brônquicas) são relativamente frequentes nos casos fármaco-resistentes.

3.º Os inconvenientes da colapsoterapia médico-cirúrgica, atendendo à melhoria das indicações, e à protecção dos bacteriostáticos, tornaram-se mínimos.

4.º Número crescente, de doentes idosos e com formas bilaterais, só parcialmente melhoráveis pelos antibióticos, e que representam um grande risco cirúrgico.

5.º Encurtamento do tempo necessário para a manutenção do colapso.

A tais razões poderemos acrescentar, ainda, que nem sempre existe uma équipe cirúrgica disponível, ou devidamente treinada.

Associando a colapsoterapia à quimioterapia, estimular-se-ia a formação do tecido conectivo, com encerramento e rápida cicatrização da cavidade, o que além de diminuir a possibilidade de disseminação do bacilo, com suas implicações epidemiológicas, torna menos frequentes as recidivas cavitárias ulteriores.

E porque a tuberculose pulmonar não é uma doença local, mas geral, pessoalmente, atendendo a um determinado conjunto de realidades médico-sociais, defendemos, igualmente, a associação, quando necessária, dos antibióticos à colapsoterapia médico-cirúrgica. Isto, evi-

dentemente, sem minimizar as vantagens da cirúrgia radical quando esta pode ser realizada em condições óptimas.

Escolha do método

Na actualidade, como se disse, difere-se a colapsoterapia, tendo os antibióticos sempre a prioridade. Com eles se consegue, desde logo, um rápido arrefecimento do processo, condição indispensável para qualquer tratamento activo.

A única excepção a esta regra é a colapsoterapia hemostática. Muitos doentes lhe devem a vida (casos XII e XIII).

No fim do terceiro mês averiguamos, como se disse, da necessidade do tratamento activo. Influem na decisão os seguintes factores:

1.º Exequibilidade do colapso em função do estado do brônquio e da pleura.

2.º Persistência cavitária e pequena probabilidade do seu rápido encerramento pela quimioterapia.

3.º Possibilidade de manutenção ambulatória do colapso.

4.º Urgência na recuperação social do doente.

a) *Pneumotorax intra-pleural*

As indicações do pneumotorax terapêutico foram particularmente limitadas com o aparecimento dos antibióticos.

Clàssicamente preconizava-se o mesmo na cavidade primária (infiltrado precoce escavado) dos lobos superiores. Posteriormente excluiram-se os casos com lesões brônquicas. Uma vez iniciado o colapso, passou-se no entanto, a abandoná-lo, precocemente, desde que se mostrasse parcial, por sínfeses largas, que obrigariam aos conhecidos inconvenientes da intervenção de Michetti.

Actualmente o infiltrado escavado pré-tísico constitui a melhor prova da eficácia dos antibióticos, o que torna frequentemente desnecessário o tratamento activo.

Alguns autores, todavia, como vimos, aconselham o pneumotorax, inclusivé, ao fim da sexta semana. As recidivas da quimioterapia seriam, desta maneira, menos frequentes. Uma vez obtido o contrôle das lesões brônquicas, reabsorvidas as disseminações e saneado o espaço

pleural o colapso actuaria nas melhores condições, ajudando a tendência rectrátil da cavidade, e a formação da fibrose lesional e peri-lesional. A protecção antibiótica tornaria ainda, inócua a secção de aderências, quando necessária.

A partir do terceiro mês a decisão parece-nos, no entanto, menos discutível. (Caso XIV). Igualmente quando se trata de uma recidiva da quimioterapia (Caso XV).

Ou seja, apesar de aceitarmos o argumento da colapsoterapia precoce na tuberculose escavada recente, dos lobos superiores, na prática, continuamos a diferi-la. Mas à medida que se tornam mais frequentes as recidivas, e a experiência nos demonstra que um certo número de casos iniciais perderam a oportunidade da colapsoterapia intra-pleural, a nossa tendência é para não contemporizar decidindo da associação, inclusivé antes do terceiro mês.

b) *Pneumoperitoneu*

Alguns tisiologistas, contando com a protecção antibiótica, alargam as indicações do pneumotorax intra-pleural aos casos unilaterais extensos, ou mesmo bilaterais. Parece-nos uma solução de emergência, ditada muitas vezes pela recusa do doente em se sujeitar ao tratamento cirúrgico, e que pode conduzir às grandes complicações do método.

Para tais casos preferimos o pneumoperitoneu.

Trata-se de uma modalidade de colapsoterapia suficientemente comprovada desde que Vajda e Banyai (1939) a introduziram na clínica, como tratamento isolado, ou em associação à frenicoparalisia.

O diafragma, músculo essencial da respiração, separa a cavidade torácica da abdominal, participando mais ou menos activamente na respiração, consoante o sexo e a idade. Pelas relações funcionais que estabelece entre as duas cavidades, equilibra a pressão negativa intra-pleural e a tracção exercida pelas vísceras abdominais.

Durante a fase inspiratória o diafragma contrai-se favorecendo o efeito da pressão negativa de Donders. Na expiração, todavia, acompanha, passivamente, o deslocamento das vísceras abdominais.

O ar introduzido com intuitos terapêuticos na cavidade abdominal, e que se acumula sob as cúpulas diafragmáticas, amortece, assim, o traumatismo expiratório que o diáfragma exerce sobre os segmentos

basais, principalmente os posteriores. Com ele se consegue o rápido encerramento de cavidades das bases (caso XVI).

O tratamento é, regra geral, bem tolerado, inclusivé nas formas pneumónicas e broncopneumónicas, uma vez dominada, pelos antibióticos, a toxémia tísica. Iniciado, por vezes, como colapso temporário, não o associamos à paralisia do frénico, causa frequente de insuficiência respiratória, incompatível com qualquer intervenção cirúrgica ulterior. A melhoria sintomática é manifesta, diminuindo a dispneia, a tosse e a expectoração, o que se repercute favoràvelmente no estado geral.

Actua, igualmente, nas lesões dos lobos superiores, mesmo tratando-se de largos processos destrutivos, com rápida melhoria radiológica, levando inclusivé à cura por meios conservadores. (Caso XVII).

Na tuberculose cavitária bilateral reduz a extensão do processo, e, encerrando a cavidade do pulmão oposto, permite intervir, nas melhores condições, sobre o lado mais atingido (Caso XVIII).

Finalmente, como colapso ambulatório, constitui uma excelente garantia contra a reactivação das lesões (Caso XIX).

2) **Tratamento cirúrgico**

Considerações gerais

As indicações da colapsoterápia cirúrgica evoluiram obedecendo, como para a colapsoterápia médica, ao mesmo critério funcional de preservar o parênquima pulmonar indemne. A toracoplastia extensa de Sauerbruch foi, assim, substituída pelas toracoplastias limitadas, com ou sem apicolise, como a toracoplasia apical electiva, o colapso extra-pleural gasoso, ou de preenchimento, etc.

No mesmo sentido se recorreu ao tratamento intra-cavitário, com aspiração a Monaldi, drenagem com laminária, e cauterização do brônquio dedrenagem, a Maurer, marsupialização, etc.

Com o progresso da técnica cirúrgica, particularmente da anestesia em circuito fechado, foram estes por sua vez, suplantados pelas ressecções. Inicialmente reservadas para os casos-limite (indicações absolutas) tornaram-se, depois, no método preferido de tratamento das formas escavadas, e de prevenção dos focos tuberculosos pulmonares circunscritos, tuberculomas, cavidades replectas, etc. (indicações electivas).

Mudança de conduta terapêutica em parte justificada, como aludimos, pelo aparecimento dos antibióticos, valorização prognóstica da tuberculose brônquica, e dos resultados funcionais, mas também, pelo pressuposto de que a doença é controlável, uma vez saneado o foco infeccioso primário, a cavidade.

A frequência do empiema pleural por deiscência da sutura brônquica, e outras complicações post-operatórias, imediatas ou tardias, como a atelectasia, hiperdistensão do pulmão remanescente e das reactivações ulteriores, fizeram compreender que a ressecção do foco caseo-necrótico não é, de nenhuma maneira, radical, e daí a necessidade adicional duma maior protecção quimioterapêutica, pré- e post-operatória.

Ou seja, como para a colapsoterápia médico-cirúrgica tem de se decidir, antes de tudo, em que momento da quimioterápia é oportuno indicar a intervenção. A maioria dos defensores da terapêutica ressecionista preconiza-a à volta do oitavo, ou décimo segundo mês, quando é lícito deduzir, atendendo à persistência cavitária, ou à falta de conversão da baciloscopia, que os antibióticos se tornaram ineficazes. Os resultados são, no entanto, comprometidos pela fármaco-resistência, por vezes já existente, tornando-se mais prováveis as complicações.

Por este facto alguns cirurgiões defendem a indicação precoce, na sexta, ou décima segunda semana, da quimioterápia. Mas semelhante conduta, intervencionista ao extremo, prescinde do óptimo da protecção antibiótica, correndo-se o risco duma intervenção inútil, ou excessivamente radical para lesões ainda susceptíveis de melhorarem pela quimioterápia, como se prova ao estudar bacteriològicamente as peças de ressecção, que, em tal circunstância, revelam bacilos frequentemente sensíveis aos bacteriostáticos de primeira linha, como foi referido atrás.

Como se sabe a preferência pelas ressecções foi, em grande parte, baseada na comparação dos seus resultados, sob protecção antibiótica, com os da colapsoterápia cirúrgica na era pré-quimioterápia. Ora a maioria dos cirurgiões concorda que, pelo menos, os riscos actuais da torocoplastia são muito menores que os das ressecções.

Quer dizer, o tratamento cirúrgico da tuberculose pulmonar implica que, em pleno efeito antibiótico, se escolha o momento, e o tipo de intervenção apropriados, o que requer, além dos conhecimentos dos meios clássicos de tratamento, uma justa avaliação dos recursos técnicos, e das condições sociais.

Estudo da função pulmonar

A tuberculose pulmonar, ao curar, transforma-se, por vezes numa doença respiratória. Deve-se a mesma, entre outras causas, a uma restrição, ou obstrução das trocas gasosas que, por diferenças de tensão, se realizam, como se sabe, ao nível da membrana alvéolo-capilar.

A fibrose, mecanismo anatómico de cura, atinge o parênquima, a pleura, os brônquios, inclusivé os vasos do pulmão, o que se repercute sobre a pequena circulação. Surge, assim, a cianose, a dispneia e o hipocratismo digital, etc. Inaparente, em repouso, a insuficiência respiratória, torna-se evidente após o esforço.

O facto de se instalar, ainda, na sequência do encarceramento pulmonar, por pneumotorax terapêutico mal conduzido, após a frenicectomia, colapsoterapia cirúrgica, ou ressecções, aliado à necessidade do do seu diagnóstico precoce, e profilaxia, deram particular importância às provas da função pulmonar.

Estas, requerem, não obstante, verdadeiros laboratórios de fisiologia, e técnicos experimentados na interpretação dos resultados. Não julgamos, por isso, oportuno tratar aqui das mesmas.

Mas o clínico, por uma observação criteriosa, recorrendo a meios simples de observação tem possibilidade de fazer uma ideia aproximada das disponibilidades funcionais e, desta maneira, pôr uma indicação racional de tratamento cirúrgico, inclusivé estabelecer o diagnóstico diferencial duma insuficiência respiratória de tipo obstrutivo ou restritivo. Diagnóstico cuja importância não é demais sublinhar, atendendo a que com os corticosteroides, broncodilatadores, aerossoles e pneumoperitoneu, podemos tratar adequadamente uma ou outra daqueles «déficits» respiratórios.

Sistematizaremos, assim, esse estudo:

I — Anamnese detalhada das queixas funcionais respiratórias, nomeadamente frequência, incidência e tipo da tosse e expectoração.

II — Configuração e mobilidade torácica; Suas anomalias. Tipo de respiração. Hipocratismo digital.

III — Auscultação pulmonar e da voz.

IV — Frequência respiratória, pulso e tensões arteriais, em repouso e após esforço.

a) Idem, para o tempo de apneia voluntária.

b) Idem para a prova de extinção da chama e capacidade vital.

c) Tempo circulatório. E. C. G. Hemograma.

V — Radioscopia dinâmica com determinação da mobilidade costal e diafragmática, desvios provocados do mediastino, (Sinal de Holkznecht-Jacobson), diferenças de iluminação do parênquima, à tosse, com reconhecimento das hipertransparências difusas ou localizadas.

VI — exame radiográfico em inspiração e expiração forçadas. Estudo tomográfico de ambos os pulmões. Bróncoscopia. Broncografia.

Torna-se assim possível surpreender alguns aspectos da conjugação do ar e do sangue no pulmão, que como se sabe depende da passagem daquele através da árvore respiratória, da mecânica ventilatória e da difusão e troca de gases ao nível da membrana alvélo-capilar.

O reconhecimento radioscópico dum enfisema generalizado, ou localizado, com, ou sem estase hilar, valores da capacidade vital e da prova da extinção da chama, modificada, ou não, pelo aerossol de acetil-colina, a medição do tempo circulatório, e o electrocardiograma, que nos revela a sobrecarga cardíaca, por hipertensão pulmonar, além da policitémia, e do hipocratismo digital, etc., permitir-nos-ão ajuizar, duma maneira muito aproximada, sobre o grau, e reversibilidade da insuficiência respiratória, e qual a parte devida ao enfisema, ao síndroma alvéolo-capilar ou à obliteração do espaço pleural. Nomeadamente qual o grau da obstrução brônquica, consoante a dose mínima do broncodilatador necessário para obter um efeito ventilatório clìnicamente apreciável.

Escolha do método

Ao constatar-se na segunda fase, ou seja a partir do oitavo mês, a ineficácia do tratamento conservador, dispomos, por conseguinte, além da colapsoterápia médica, se ainda não foi tentada, das seguintes possibilidades de contrôle cirúrgico da doença:

I — Colapsoterápia cirúrgica.
II — Tratamento directo da cavidade.
III — Ressecções.

Na escolha do método intervém vários factores a que não é alheia a preferência pessoal, condicionada pela natureza da instituição hospitalar, o país, etc. Foi assim que o pneumotórax extra-pleural se divulgou na Alemanha devido a Schmidt, a drenagem intra-cavitária na Itália, Suiça e França com Monaldi, Maurer e Bernou e as ressecções nos países anglo-saxónicos com Overholt e colaboradores.

Já referimos que os riscos da toracoplastia, a coberto dos bacteriostácticos, não excedem os das ressecções, sendo os resultados, por vezes, superiores. O inconveniente de vários tempos operatórios é compensado pela menor frequência das complicações.

Atendendo às repercussões funcionais das segmentectomias a toracoplastia é, inclusivé, indicada nas formas úlcero-fibrosas mínimas.

Quer dizer, na actualidade, e desde que com a penicilina se debela a infecção da ferida, e se pode alargar as indicações da toracoplastia, associando-a, nas formas bilaterais, a um colapso intrapleural, ou extra-pleural, muitos cirurgiões consideram-na como a intervenção ideal no tratamento da tuberculose pulmonar (Caso XX)

As indicações do tratamento cirúrgico da tuberculose pulmonar podem ser, assim, resumidas:

I — COLAPSOTERAPIA EXTRA-PLEURAL:

Cavidade com pequena reacção fibrosa, de tamanho entre 2 a 3 cm, dos lobos superiores, não cortical, e com espaço pleural obliterado. Particularmente indicada, pelo «schock» cirúrgico mínimo, em doentes idosos, com compromisso do sistema cardio-circulatório, ou quando coexistem lesões contra-laterais de tendência evolutiva duvidosa.

II — ASPIRAÇÃO ENDO-CAVITÁRIA (Monaldi)

Largos processos destrutivos, e acentuado compromisso do estado geral, quando existe um sindroma de retenção, e como tempo preparatório para uma toracoplastia, ou ressecção.

III — **TORACOPLASTIA**

Formas cavitárias unilaterais, de tipo terciário, com marcada tendência rectráctil, dos lobos superiores, e de localização posterior, cujo tamanho não exceda 2-3 cm.

IV — **RESSECÇÕES**

Pulmão total, ou parcialmente destruído. Cavidades secundárias ou, terciárias, sob tensão, por tuberculose brônquica.

Tuberculoma fissurado.

3) **Tratamento da tuberculose pleural**

Generalidades

Apesar da localização pleural representar um epifenómeno na evolução da tuberculose pulmonar a sua importância prática é sobejamente conhecida não só pela gravidade com que, por vezes, se manifesta, como pelas implicações diagnósticas e terapêuticas que determina.

São particularmente importantes as suas repercussões sobre a mecânica respiratória. O acto respiratório depende, em parte, como se disse, da pressão negativa intra-pleural, sem o que os pulmões se colapsariam. O espaço que fisiològicamente, é virtual, pode ser em condições patológicas preenchido por ar, transudados e exudados, ou obliterado pela sinfise, parcial ou total, dos dois folhetos pleurais.

A insuficiência respiratória manifesta-se-a, assim duma maneira súbita, ou progressiva, consoante a natureza do colapso, ou a extensão da sínfese.

O *M. tuberculosis* atinge a pleura por contiguidade, a partir do nódulo de Gohn, ou dum foco caseoso sub-pleural, ou ainda, por via linfo-hematogenea, como na granúlia.

A pleurisia sero-fibrinosa é uma das manifestações clínicas desta propagação. O diagnóstico faz-se pelo exame físico e punção exploradora. O líquido, amarelo-citrino, é rico em albumina e linfócitos. Após a evacuação do exudado a radiografia, ou a tomografia podem

mostrar lesões parenquimatosas. A cultura ou a inoculação do líquido pleural ao cobaio confirmarão o diagnóstico.

A partir dos quarenta anos, e atendendo às características epidemiológicas actuais da tuberculose pulmonar, surge o diagnóstico diferencial com as pleurisias neoplásicas, a virus, reumatismais, etc. Da mesma maneira com a pleurisia que, clàssicamente, era uma das complicações da pneumonia bacteriana. Devido ao uso das sulfamidas e antibióticos, a pneumonia crupal tornou-se rara sendo habitualmente, mínimas as lesões parenquimatosas, como os micro-abcessos pleurais, pneumonias atípicas, etc. pelo que só excepcionalmente se transforma aquela em purulenta.

Há necessidade de recorrer por este facto a meios complementares de diagnóstico diferencial, entre os quais o exame citológico, após centrifugação do líquido, e a biópsia pleural, com ou sem pleuroscopia prévia.

A evolução da pleurisia sero-fibrinosa específica para empiema é revelada pelo aparecimento de alterações degenerativas dos polinucleares. Habitualmente o empiema tuberculoso é ocasionado pela ruptura dum foco caseoso sub-pleural ou duma cavidade no espaço pleural. Consoante o calibre da fístula pleuro-brônquica assim será mais ou menos grave o pnemotórax espontâneo ou o pio-pnemotoráx ocasionados.

Quando da punção exploradora estabelecem-se, por vezes, as condições propícias para o desenvolvimento do empiema. A entrada acidental de ar, por não se ter usado um sistema estanque de aspiração, permite a formação duma câmara hidro-aérea susceptível de infecção secundária, inclusivé de encarceramento pulmonar. (Caso XXI).

A tuberculose da pleura manifesta-se, portanto, sob três formas:

a) Pleurisia sero-fibrinosa.
b) Pneumotórax espontâneo.
c) Pio-pneumotórax.

a) *Tratamento da pleurisia sero-fibrinosa*

O tratamento local da pleurisia sero-fibrinosa foi substituído, na actualidade pela quimio-corticoterápia. O regime escolhido, e a sua associação à hormonoterápia depende da gravidade com que aquela se manifesta, assim como da existência de lesões parenquimatosas activas.

Representa frequentemente, uma manifestação benigna da primo-infecção reabsorvendo-se os pequenos exudados pelo repouso, e nas primeiras semanas. Sob o ponto de vista prognóstico já o seu significado é diferente por corresponder, frequentemente, a uma localização secundária duma infecção evolutiva. Por este facto era hábito prolongar o repouso, e no sentido de impedir a eclosão da tísica, até ao sexto mês. Na verdade cerca de 30 % das pleurisias sero-fibrinosas descuradas, (algumas estatísticas referem 60 %) precedem, após um período variável, o aparecimento duma tuberculose pulmonar broncogénea, ou hematogénea — granúlia post-pleurítica.

Nas disseminações hematogéneas sub-agudas, oligosintomáticas, pode ser ainda a primeira manifestação clínica duma doença orgânica extra-pulmonar, óssea, renal, etc.

A pleurisia sero-fibrinosa específica, mesmo benigna, deve ser, assim, tratada activamente. Usa-se, a associação INH + PAS, ficando o doente em repouso, pelo menos três meses. A quimioterápia será prolongada, durante seis meses, se necessário um ano, em regime ambulatório.

Nas formas de evolução aguda com derrames maciços, acentuado grave de toxemia e compromisso da ventilação aconselha-se o regime INH + SM associando-o à *corticoterápia precoce*. Esta pela sua acção anti-inflamatória, actua ràpidamente, não só sobre os derrames maciços, como sobre a exudação alveolar com melhoria imediata da ventilação. Manter-se-á a mesma duas, ou três semanas, diminuindo-se progressivamente a dose à medida que se obtenham os efeitos terapêuticos desejados. Na segunda fase do tratamento substitui-se a associação INH + SM pela INH + PAS, que, a partir do oitavo mês, poderá ser administrada no domicílio, eventualmente em regime ambulatório.

O tempo de tratamento variará, consoante os casos, de 6 a 18 meses, podendo, na sua fase final, como se disse ser prosseguido ambulatòriamente.

b) *Tratamento do pneumotórax espontâneo e do pio-pneumotórax*

O pneumotórax espontâneo e o pio-pneumotórax continuam a ser complicações particularmente sérias da tuberculose pulmonar.

Mesmo na sua forma benigna, quando devido à ruptura duma pequena bolha de enfisema sub-pleural, e na ausência de lesões parenquimatosas caseosas, o pneumotórax nem sempre se reabsorve com o

repouso e a quimioterápia. Apesar de bem tolerado a sua manutenção com fins terapêuticos pode acarretar complicações várias: infecção do exudado pleural que, regra geral, o acompanha, encarceramento pulmonar, ou intensas reacções pleurais que, ao abandonar-se o colapso, provocam desvios do mediastino, com importantes repercussões sobre a função respiratória. Por este facto não se prolonga, actualmente, a sua acção colapsante sobre as possíveis lesões parenquimatosas existentes, promovendo-se a sua aspiração, o que fàcilmente se consegue, duma maneira discontínua, e com o aparelho de pneumotórax. (Caso XXII).

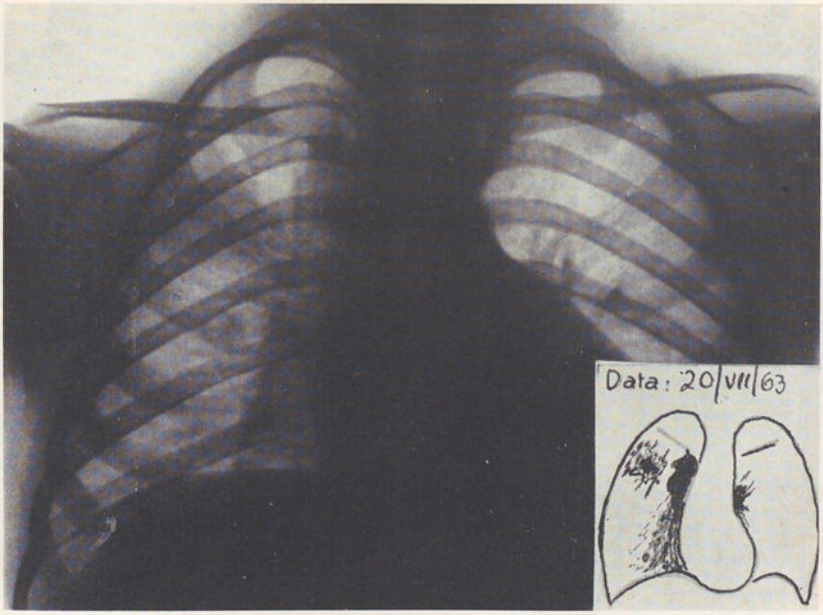
Mas, frequentemente, o pneumotórax, apesar de parcial é hipertensivo, ampliando-se a câmara por rasgamento progressivo do sistema aderencial, com graves repercussões sobre a função cárdio-respiratória e o estado geral. Impõe-se, nestes casos, a aspiração continua, de urgência, com sonda de borracha, e, preferentemente, bomba eléctrica. (Caso XXIII).

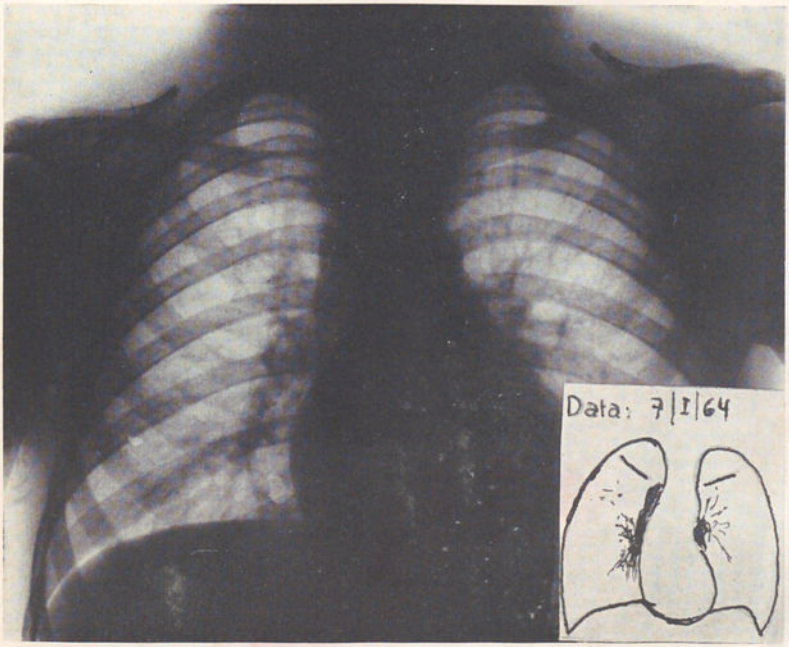
Quando a infecção pleural foi estabilizada, arrefecida, pelos antibióticos, o pio-pneumotórax pode, tornar-se, relativamente bem suportado. Com o encareceramento do pulmão a drenagem do pús faz-se, então, por vómica, ou empiema de necessidade. Ao instituir-se, tardiamente, a drenagem contínua, apenas se consegue, regra geral, sanear o espaço pleural, melhorar o estado geral, com reabsorção das lesões contra-laterais, se, por ventura, existem. Mas o pulmão só virá à parede empregando métodos cirúrgicos radicais: descorticação pleural, na ausência de lesões pulmonares sub-jacentes, ou pleurectomia, com pneumonectomia, se se trata dum pulmão encarcerado e destruído. (Caso XXIV).

ICONOGRAFIA

CASO I

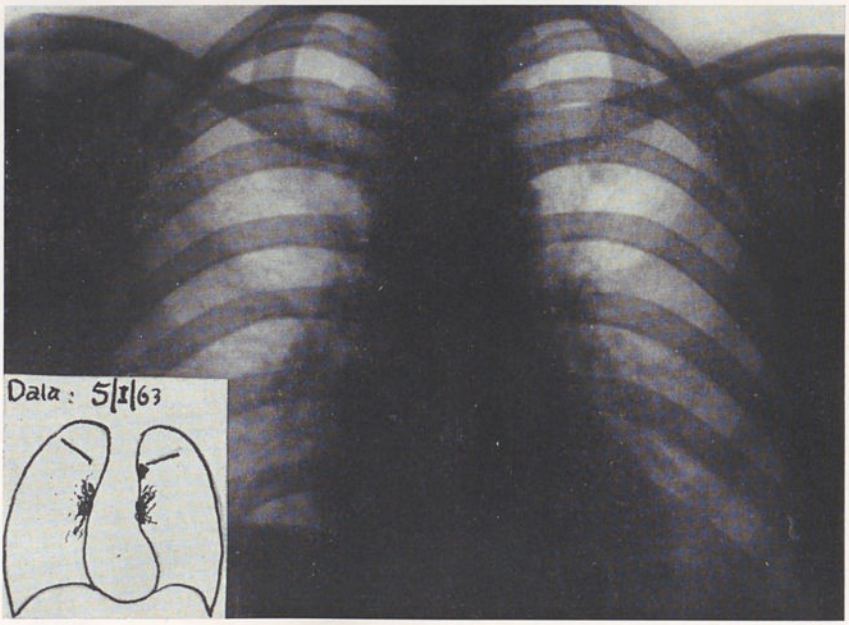
Primo-infecção infantil (Idade 3 anos). Mantoux positivo. A teleradiografia revela um complexo primário bipolar. Após cinco meses de quimioterapia (INH + PAS), rápida regressão do componente infiltrativo (infiltração primária) persistindo ainda a adenopatia

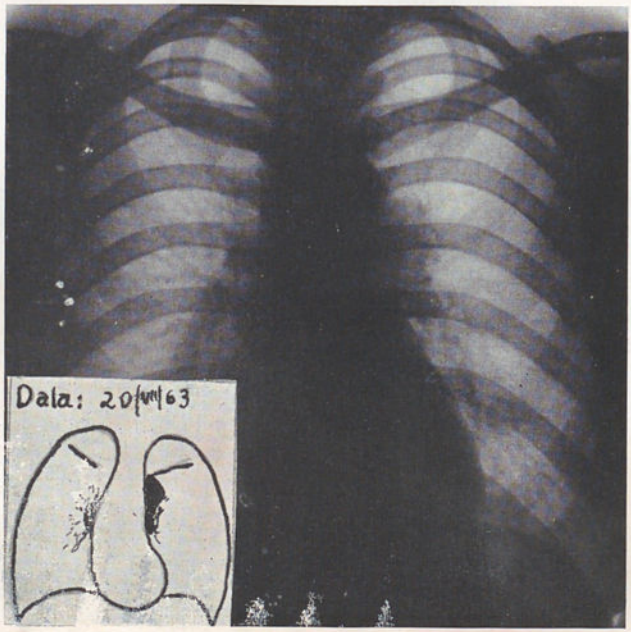




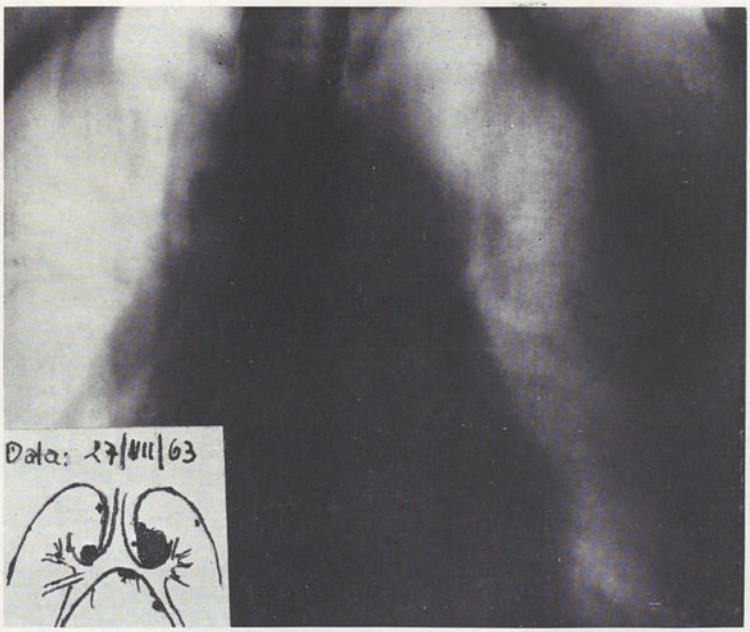
CASO II

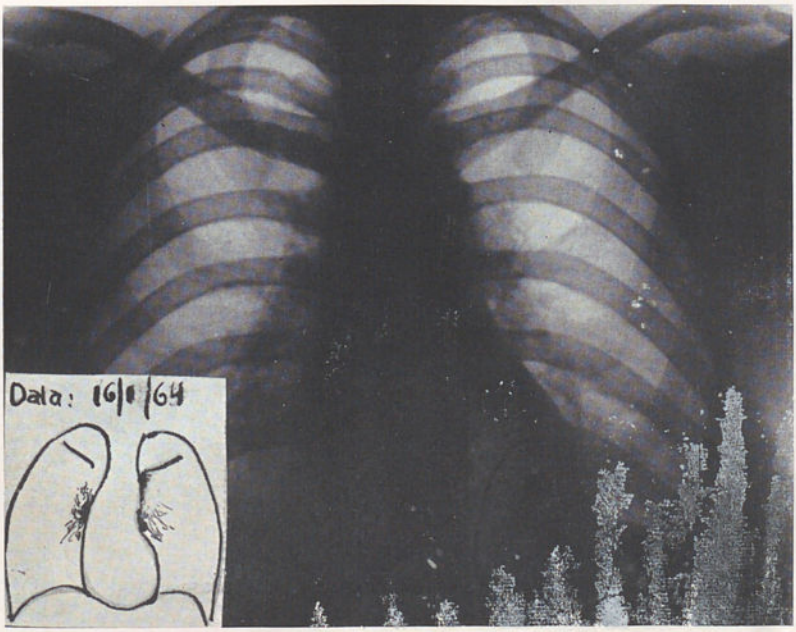
Primo-infecção do adulto (Idade 18 anos) Enfermeira do S. de Tisiologia dos H. C. L. Ao proceder-se ao exame radiológico, de rastreio, constatou-se uma imagem nascente de adenopatia para-traqueal esquerda, que se torna manifesta seis meses depois. Ausência de componente parequimatoso (vide tomografia). Com a quimioterápia (INH + PAS) lenta regressão da adenopatia





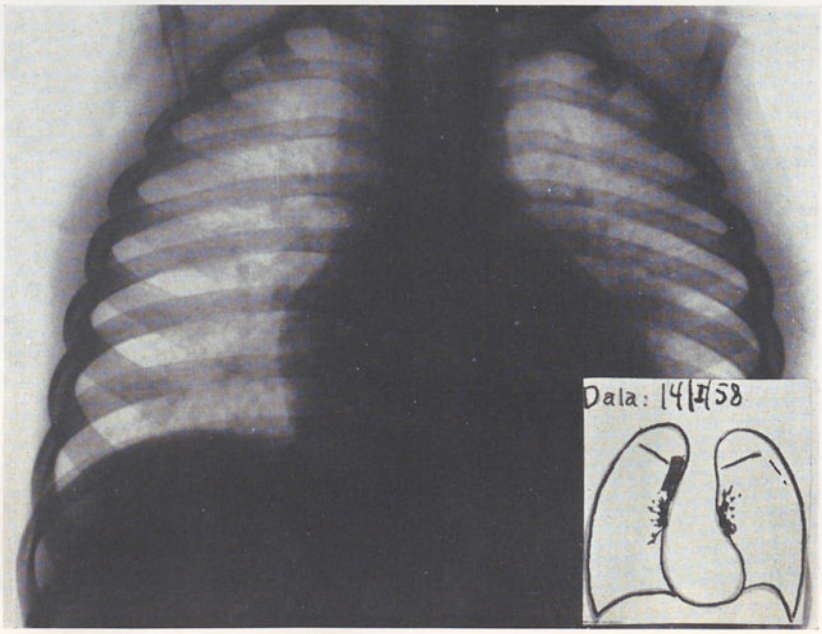
CASO II

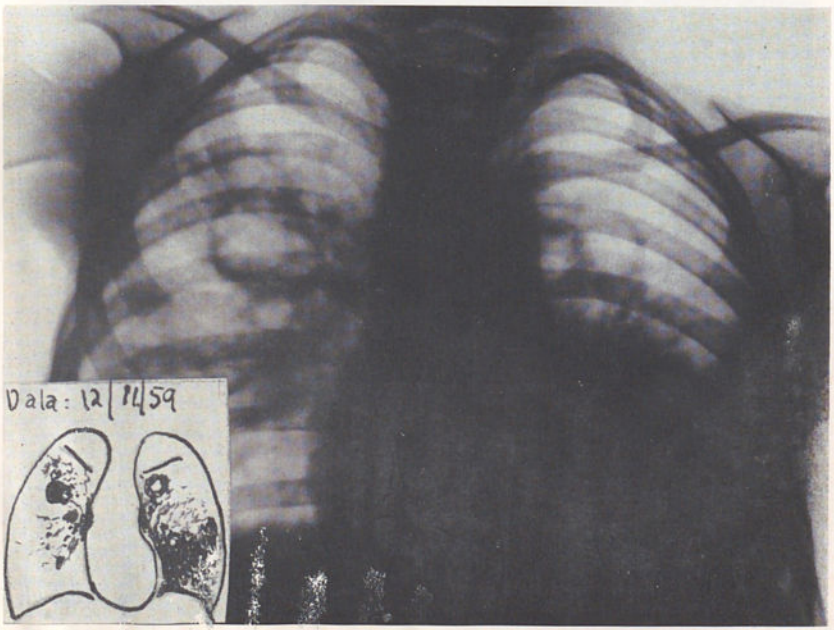




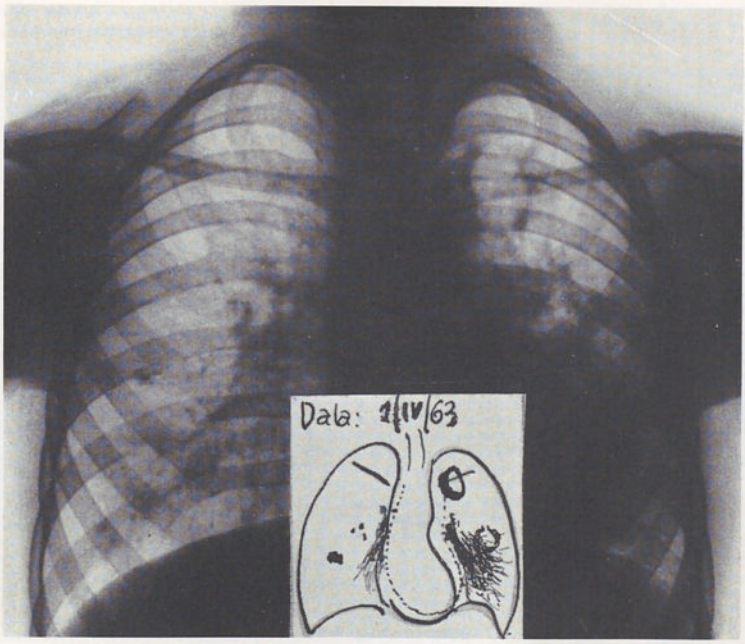
CASO III

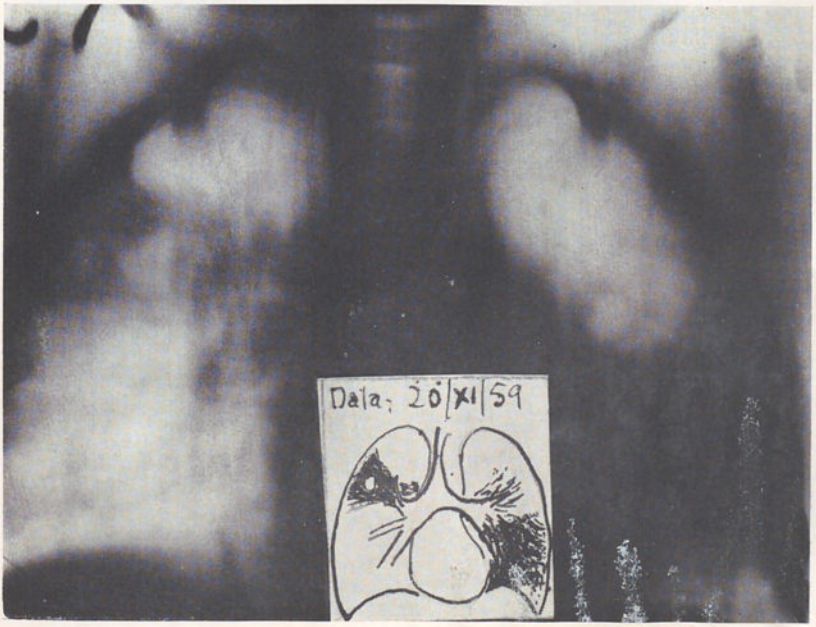
Tísica primária (Idade 7 anos) Aos 2 anos adenopatia para-traqueal direita. Um ano após, perfuração ganglio-brônquica, com início da tísica. Foco de Gohn calcificado na base direita (tomo de 21/VII/63). Durante quatro anos de internamento fez quimioterápia (antibióticos de primeira e segunda linha) associada, por vezes, a corticoterápia. Hemoptise terminal. *Diagnóstico anátomo--patológico.* Tuberculose pulmonar bilateral úlcero-fibrosa com caseificação de vários gânglios traqueo-brônquicos



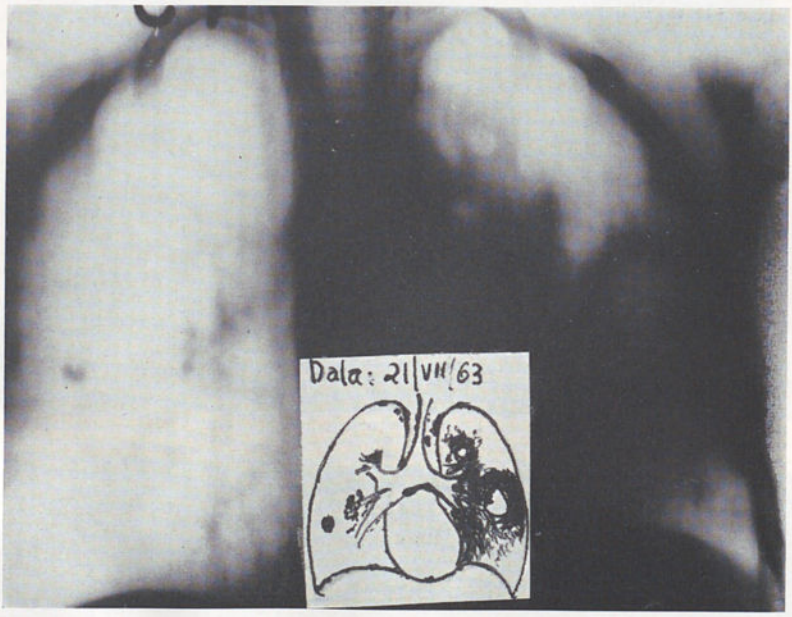


CASO III



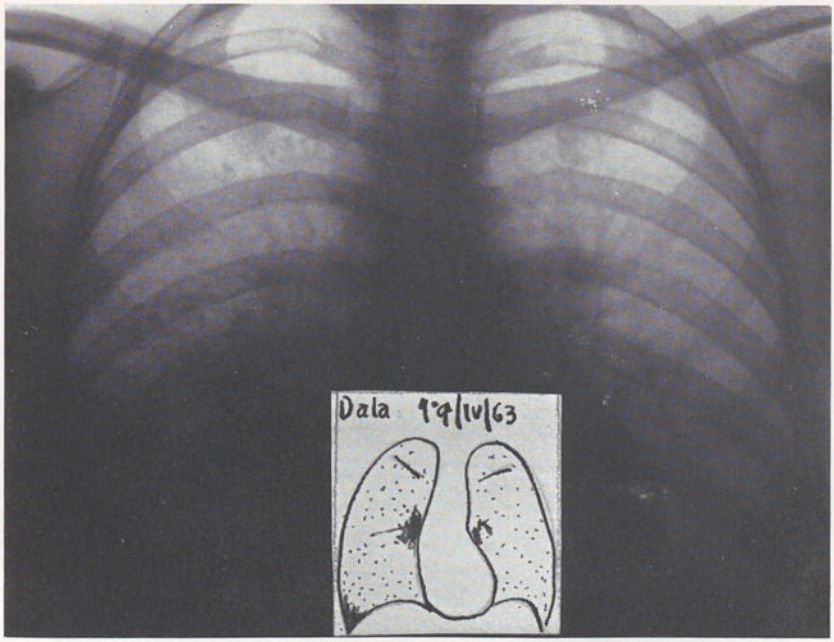


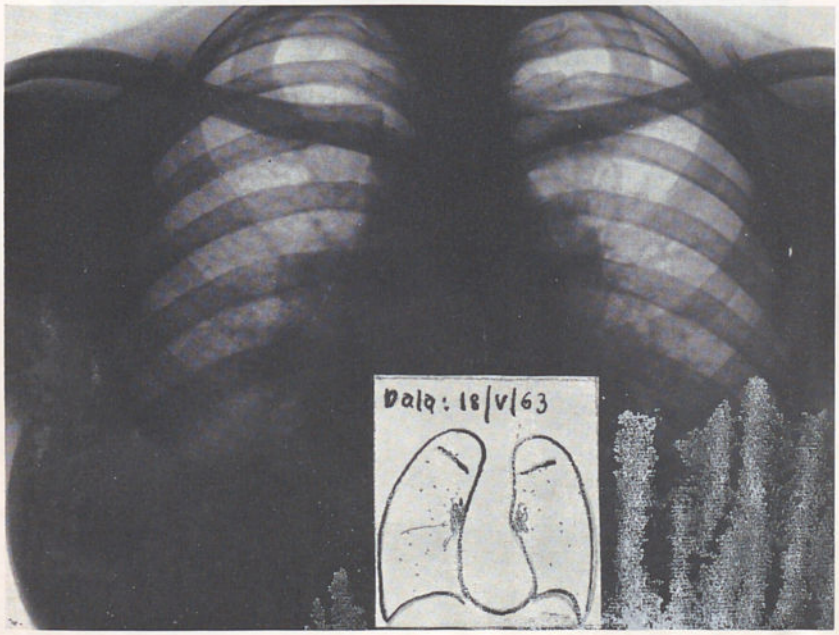
CASO III



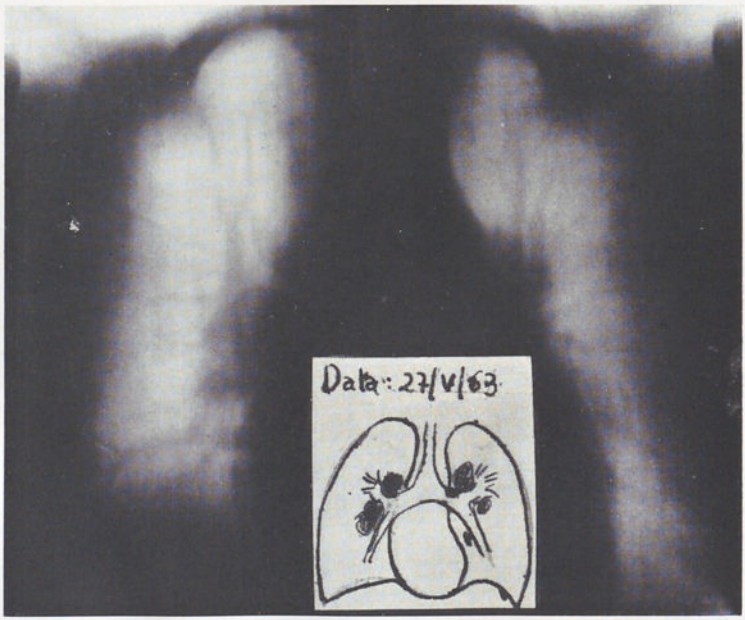
CASO IV

Tuberculose pulmonar hematogénea (Forma tífica de *Empis)* Idade 17 anos. Admitida, de urgência, pelo Banco do Hospital de S. José com o diagnóstico de febre tifoide. Início súbito: febre (39°), arrepios e cefaleias. Medicada com cloranfenicol e corticoesteroides. Ao fim de 5 dias a teleradiografia do tórax permitiu fazer o diagnóstico. Note-se a disseminação micro-nodular e, na tomografia, as adenopatias mediastínicas. A febre, com acentuado grau de toxémia, e a dispneia cederam, ràpidamente, à quimioterápia específica (SM diária + INH).



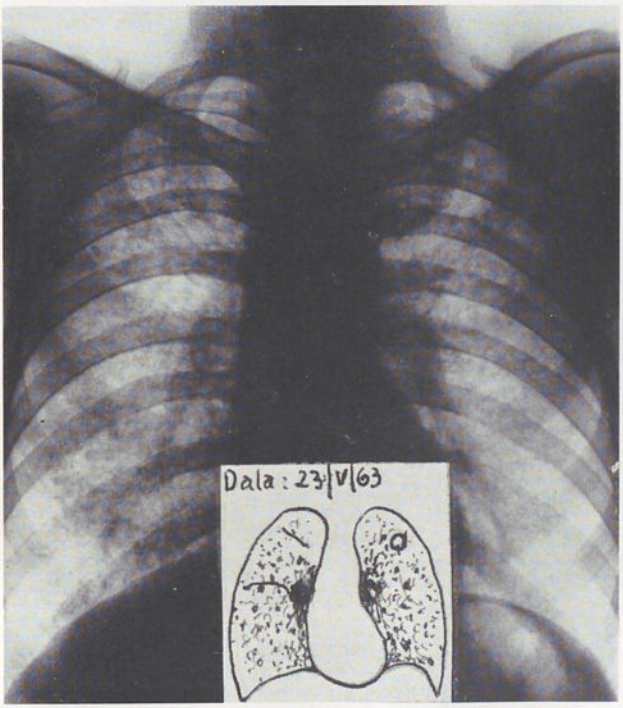


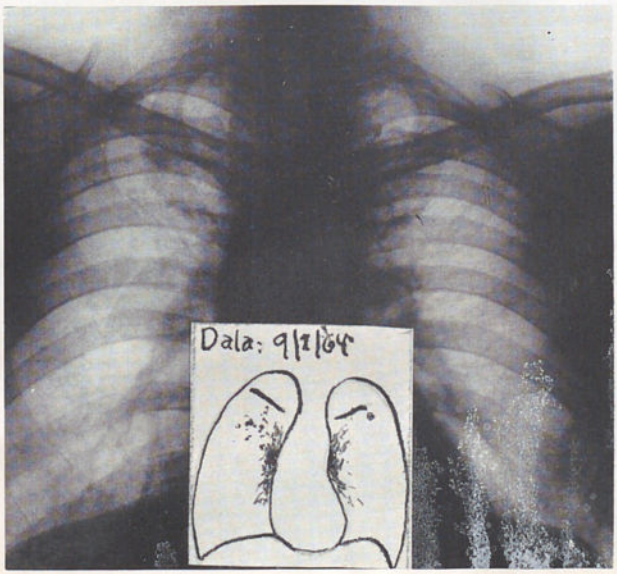
CASO IV



CASO V

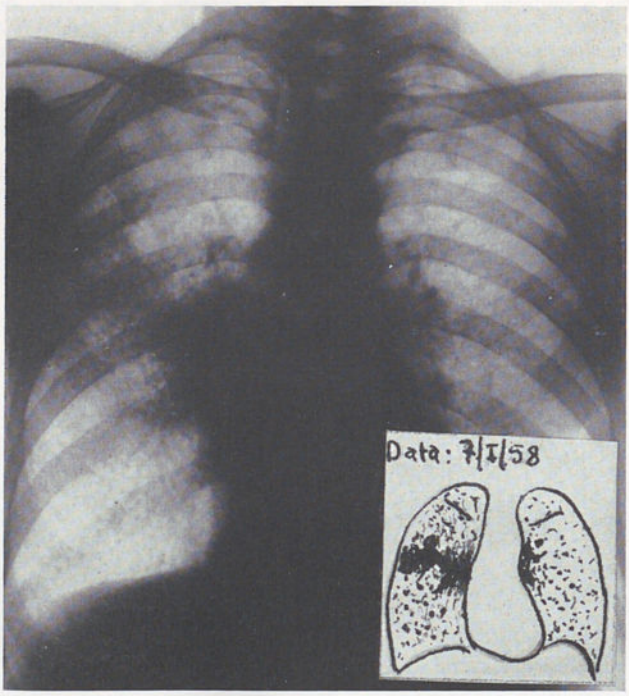
Granúlia fria (Idade 45 anos) Aos 40 anos, na ausência de qualquer sintomatologia funcional respiratória, disfagia, com dispneia e odinofagia, tendo feito quimioterápia específica, com que melhorou. Quatro anos depois, porque se exarcerbasse o sindroma, é internado com o diagnóstico de neoplasia da laringe. Note-se a disseminação macro-nodular, com fusão de alguns nódulos na região infra clavicular esquerda. Lenta regressão pela quimioterápia.

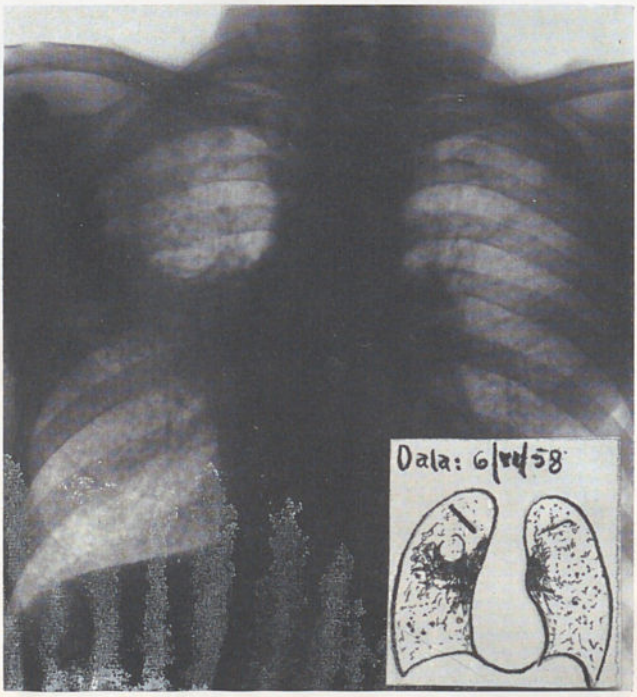




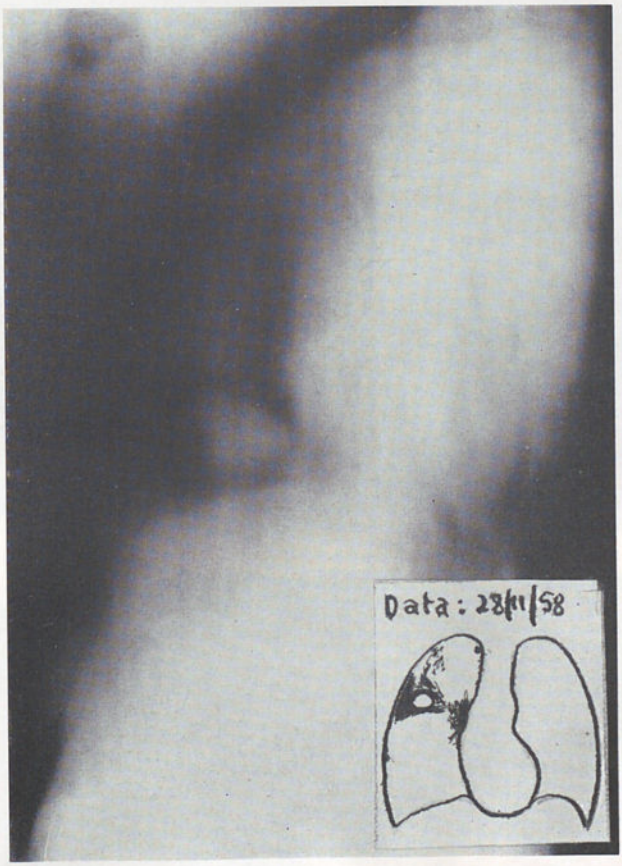
CASO VI

Tuberculose disseminada crónica (Idade 35 anos). Evolução para a tísica. Esta evolução fez-se a partir duma pneumonia caseosa lobular, o que é raro



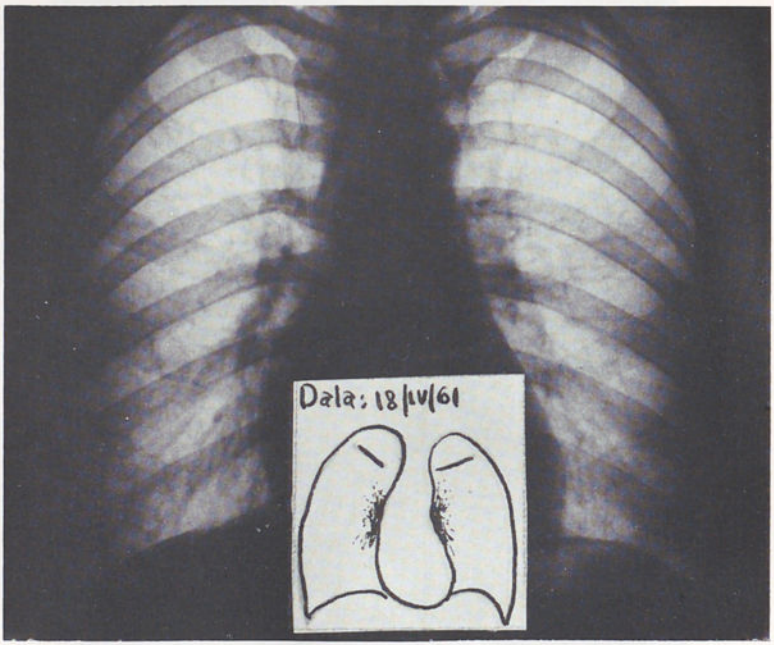


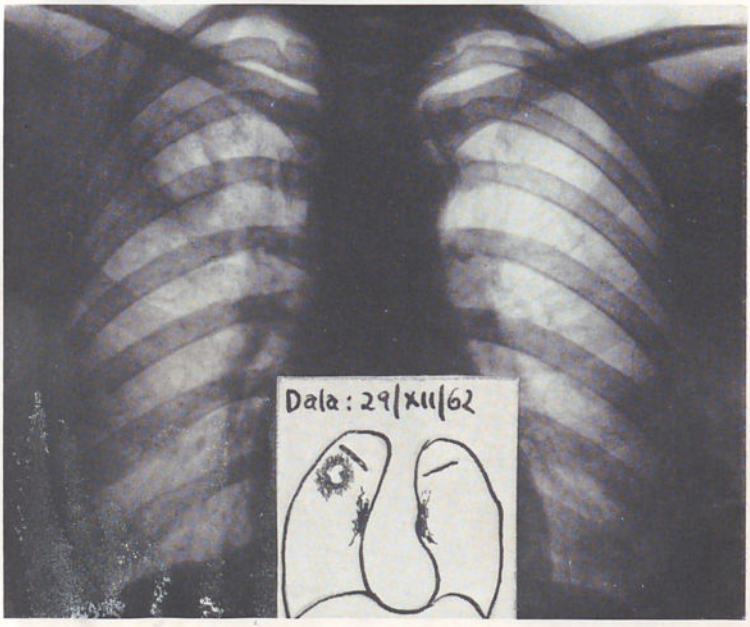
CASO VI



CASO VII

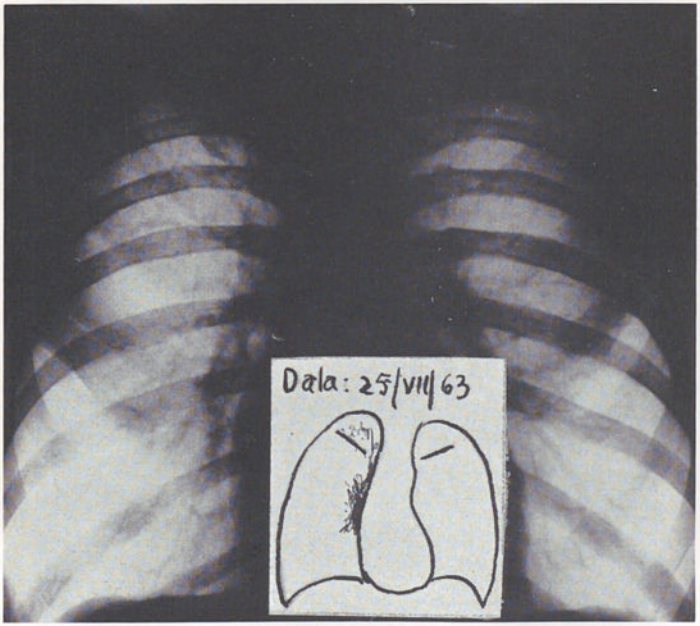
Infiltrado pré-tísico (infiltrado precoce de Assman, Primo-infecção do adulto (Idade 29 anos). Enfermeira do Serviço de Tisiologia. Após teleradiografia do tórax e reacção cutânea tuberculínica negativas, viragem desta, com aparecimento dum infiltrado infra-clavicular direito. Cura pela quimioterápia tripla (SM + INH + PAS)





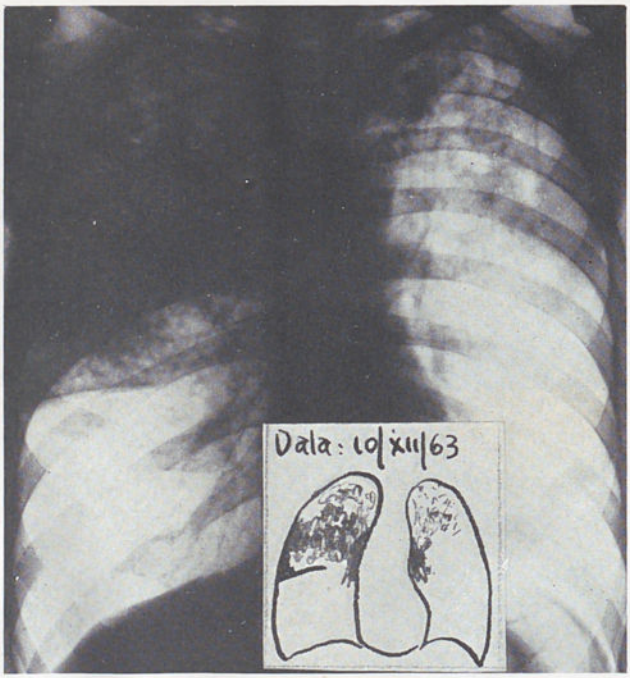
CASO VIII

Infiltrado precoce escavado que só se reconhece tomogràficamente



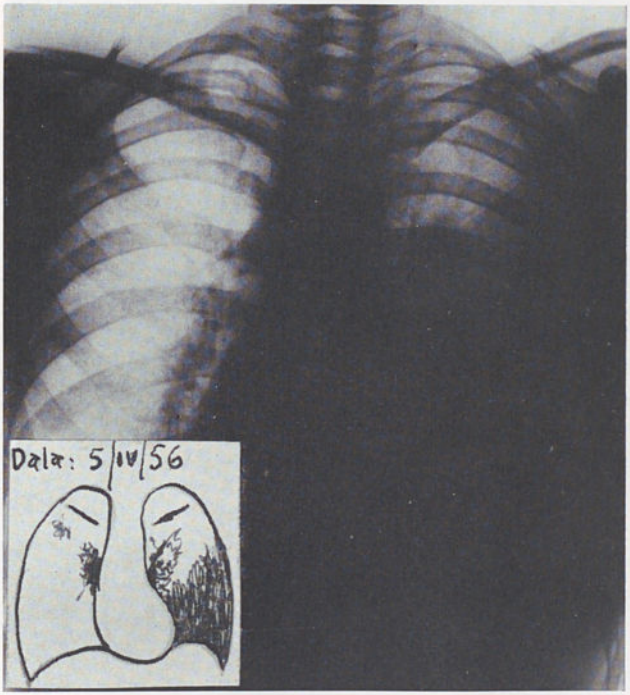
CASO IX

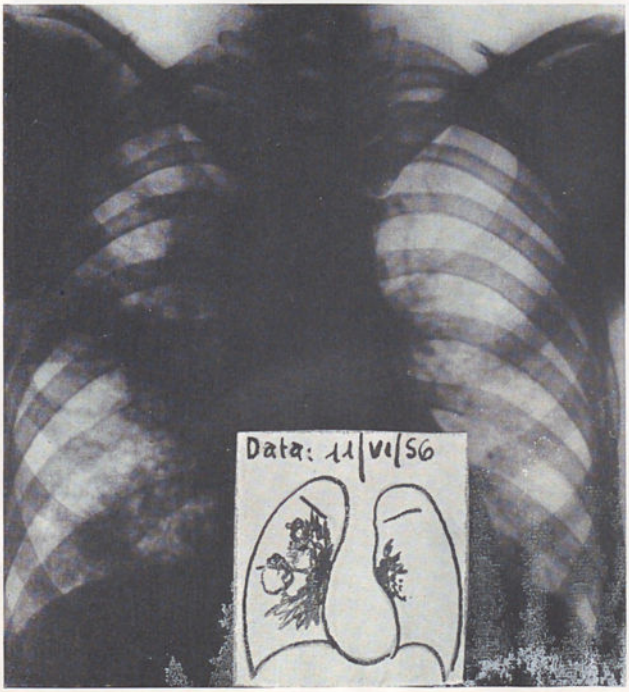
Pneumonia caseosa (Idade 52 anos). Apesar da quimioterápia rápida progressão duma pneumonia lobar superior direita. *Diagnóstico anátomo-patológico:* Tuberculose caseificante grave principalmente do pulmão direito em toda a extensão do lobo superior deste pulmão, com empiema pleural



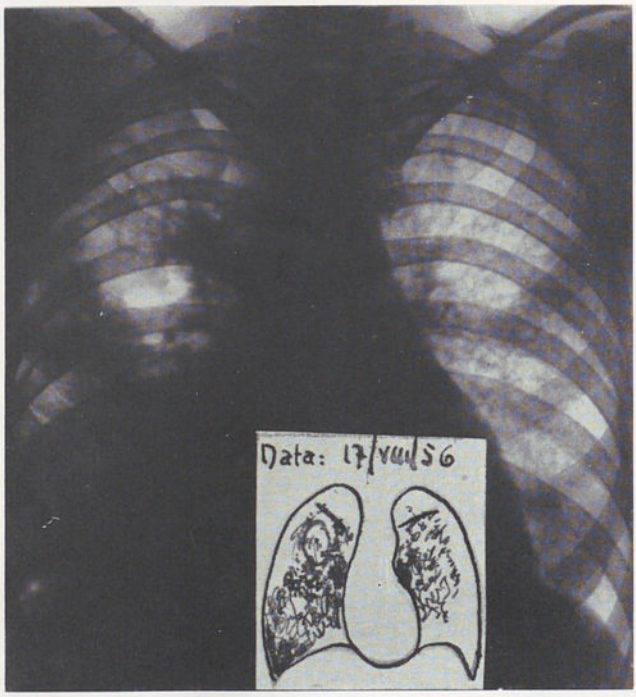
CASO X

Tísica galopante post-pleurítica. Dois meses após uma pleurisia sero-fibrinosa esquerda, tísica galopante que, apesar da quimioterápia, conduz ràpidamente à morte



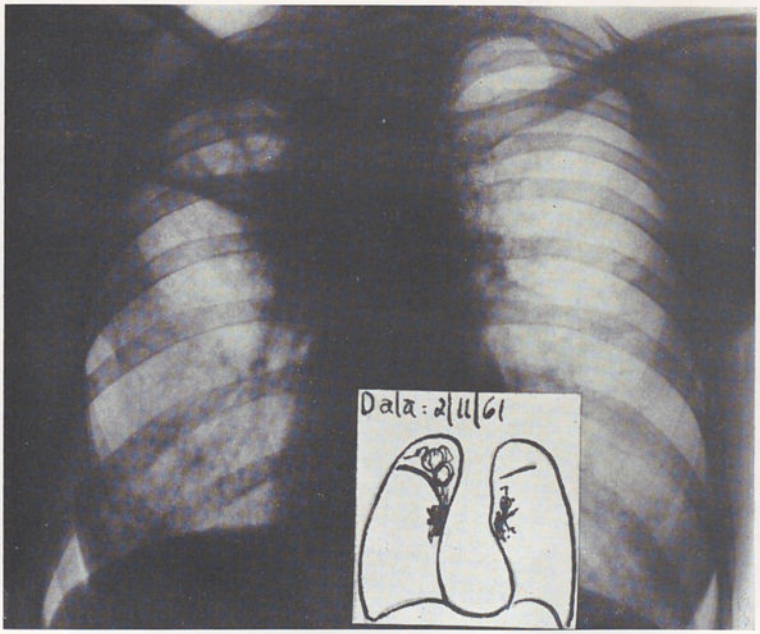


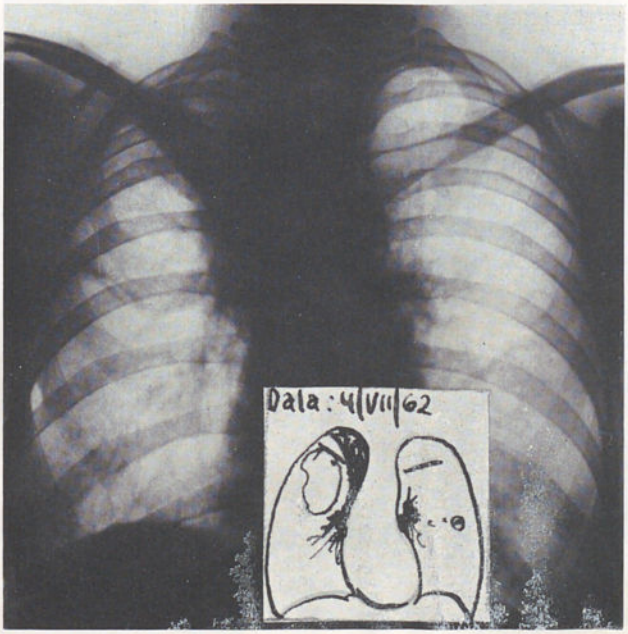
CASO X



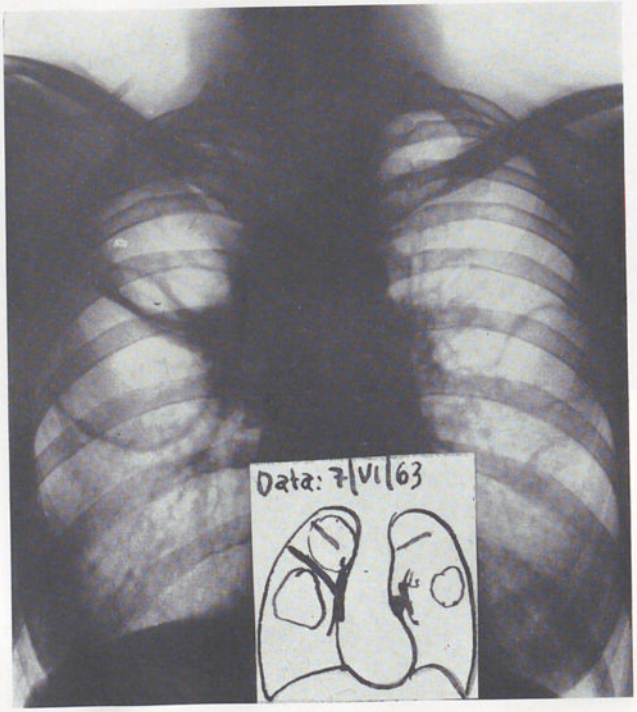
CASO XI

Lobite superior direita escavada com tendência rectractil inicial (Idade 33 anos). Por recusa da doente não se procedeu a uma lobectomia superior direita como foi, oportunamente indicado. Progressão da doença, apesar da quimioterápia, que atinge, sucessivamente, os vários lobos. *Diagnóstico anátomo-patológico* — tuberculose pulmonar bilateral com «esvasiamento» quase total do pulmão direito



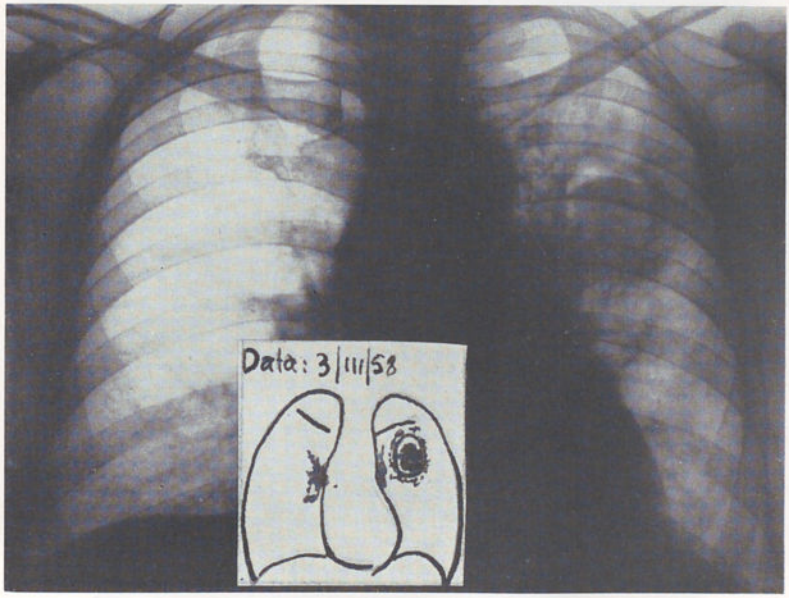


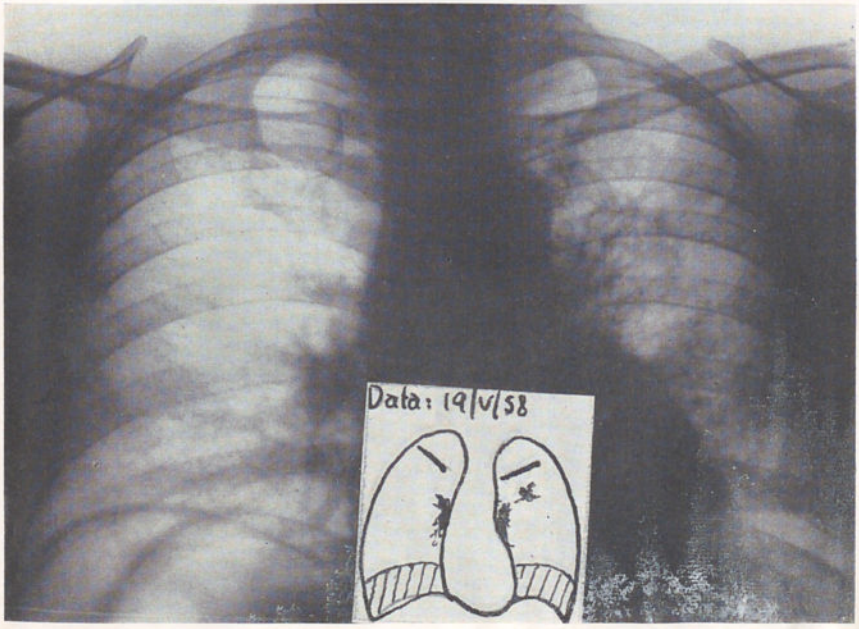
CASO XI



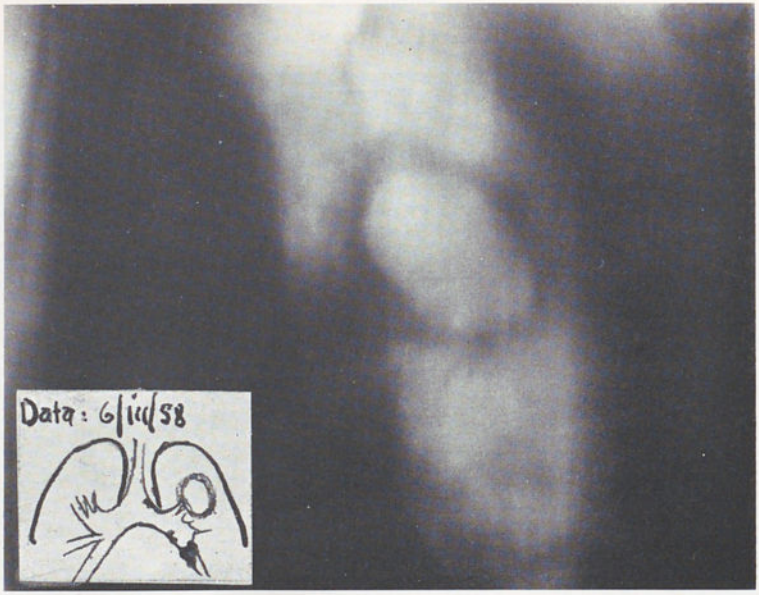
CASO XII

Pneumoperitoneu hemostáctico (Doente de 64 anos). Hemoptises reiteradas e abundantes. Ao fim de 8 dias de internamento como não cedessem aos hemostáticos, iniciou-se pneumoperitoneu. A doente deixou de sangrar. Manteve-se o colapso, e como tentativa de encerramento duma grande cavidade da língula, o que se conseguiu ao fim de três meses. Cura, após dois anos de colapsoterápia ambulatória



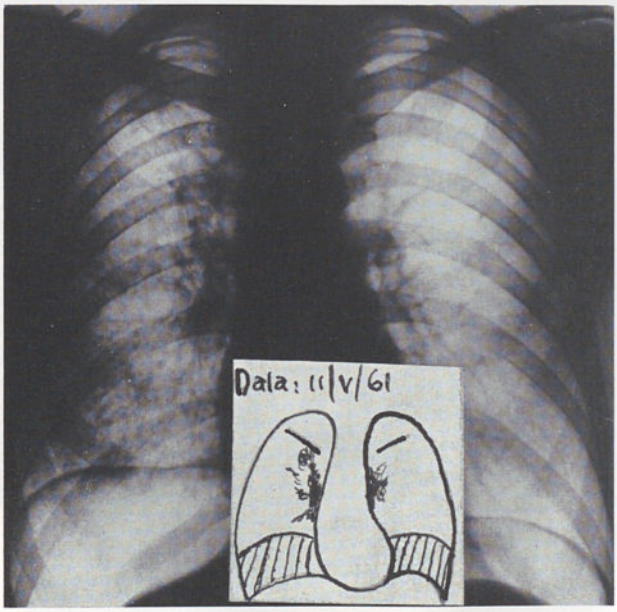


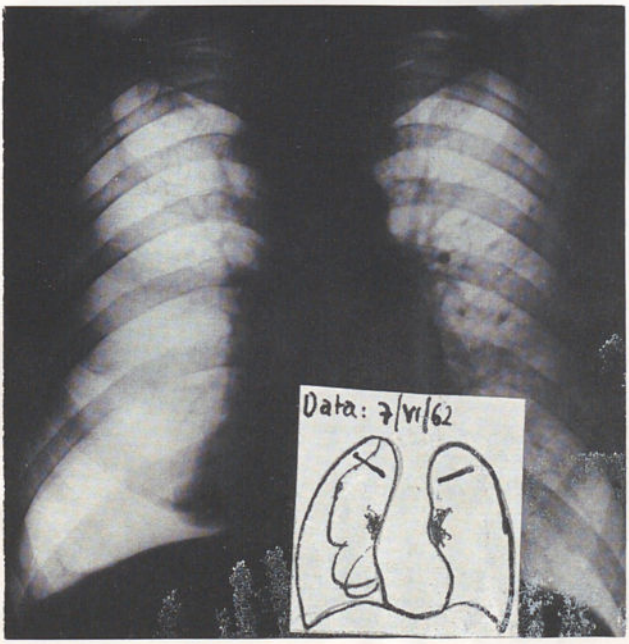
CASO XII



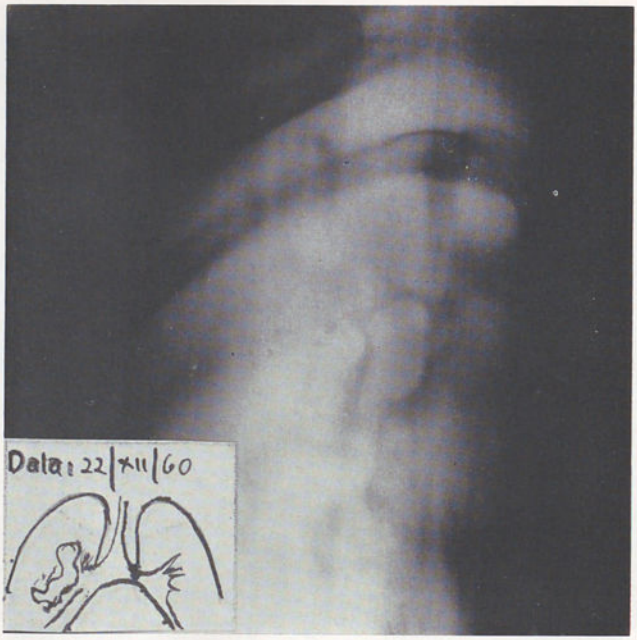
CASO XIII

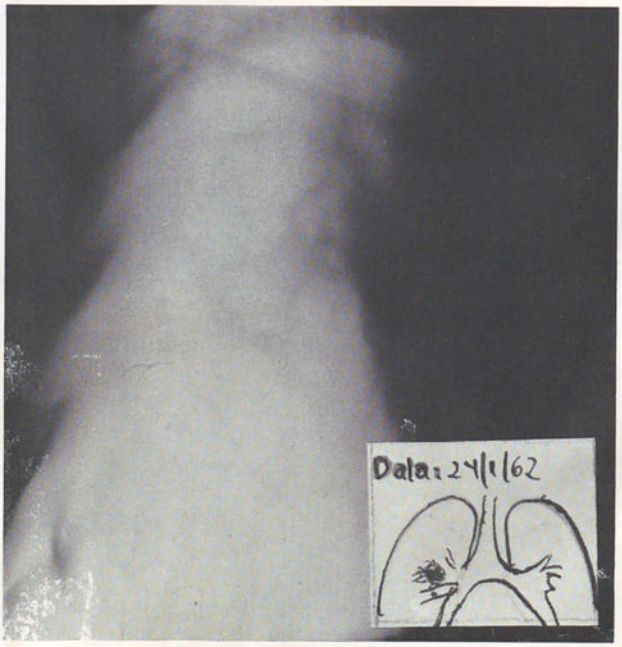
Pneumoperitoneu e pneumotórax hemostáticos (Doente de 26 anos). Tuberculose pulmonar com vários anos de evolução, manifestando-se por repetidos acidentes hemoptoicos. No penúltimo internamento tornaram-se os mesmos mais repetidos, perigando a vida do doente. Iniciou-se pneumoperitoneu hemostáctico com melhoria imediata. Pede alta contra conselho clínico ao fim de 3 meses, mantendo colapso ambulatório. Reentrou dois meses após, de novo como hemoptises graves. Associa-se ao pneumoperitoneu pneumotórax hemostáctico, mantendo-se, por fim, apenas este último, com encerramento duma cavidade do segmento apical do lobo inferior direito



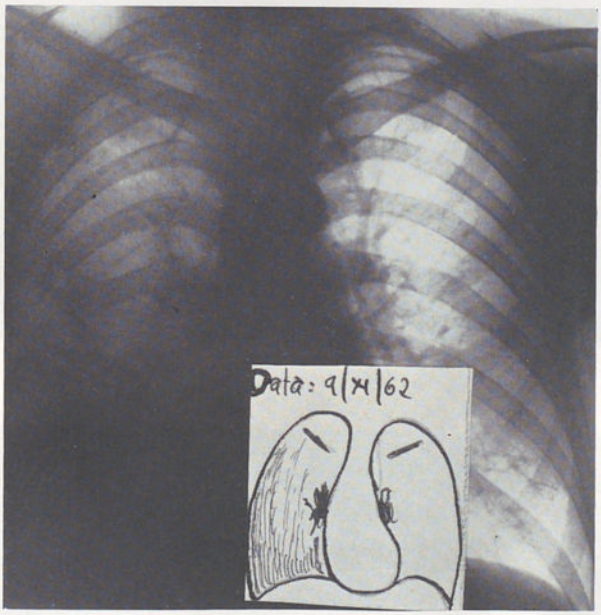


CASO XIII



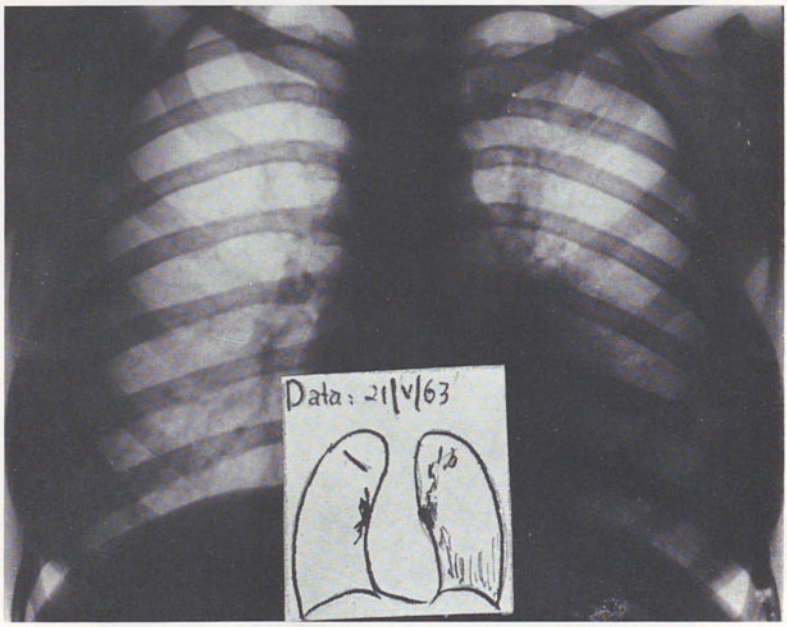


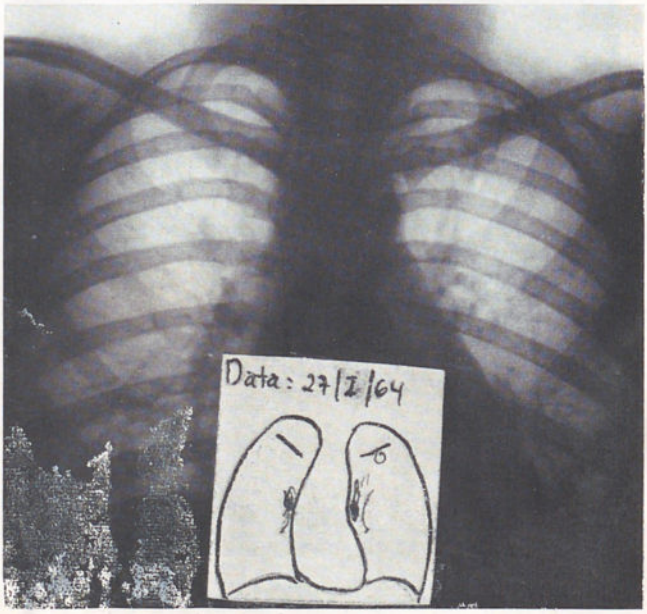
CASO XIII



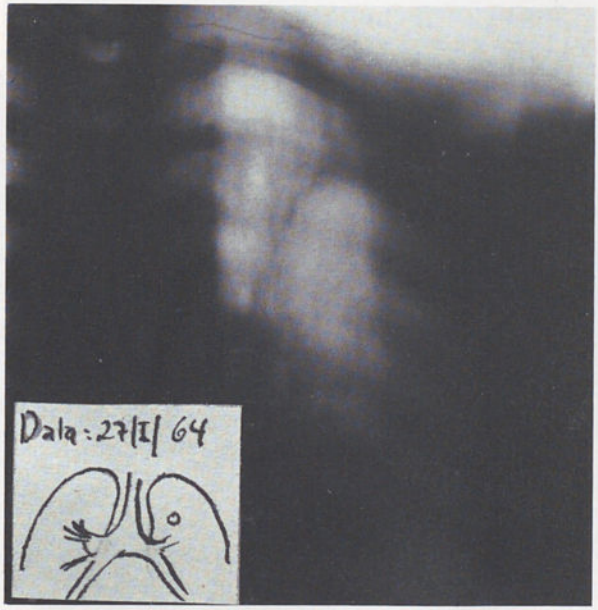
CASO XIV

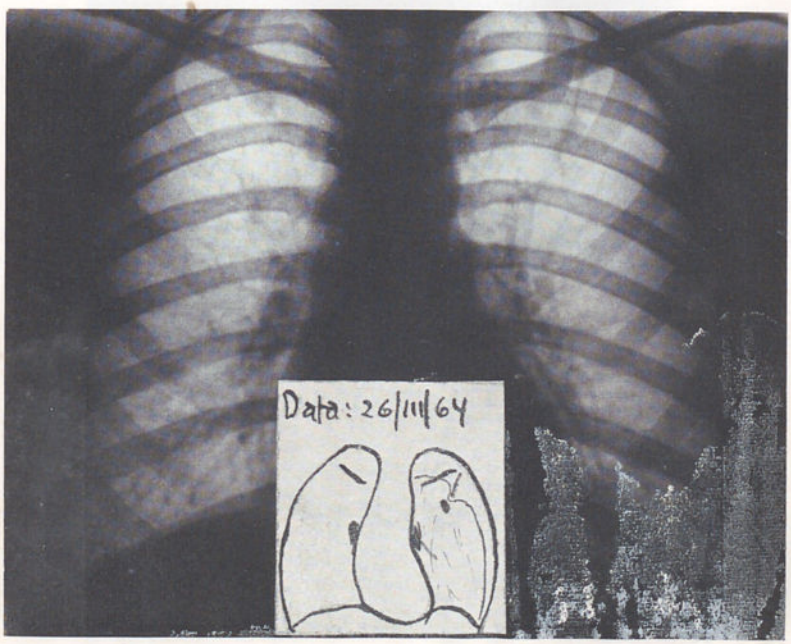
Pneumotórax terapêutico intra-pleural (Doente de 16 anos). Persistência cavitária com oito meses de quimioterápia. Pneumotórax terapêutico. Apesar do colapso ser parcial (sistema latero-lateral) rápido encerramento da cavidade





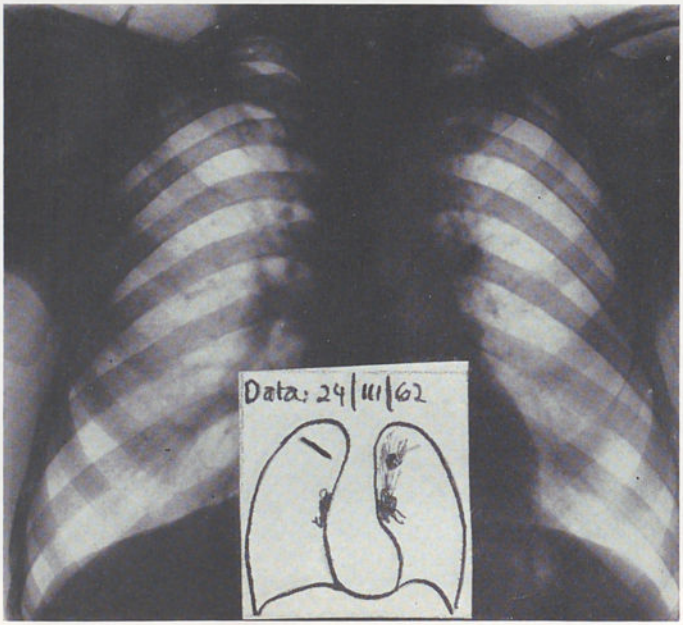
CASO XIV

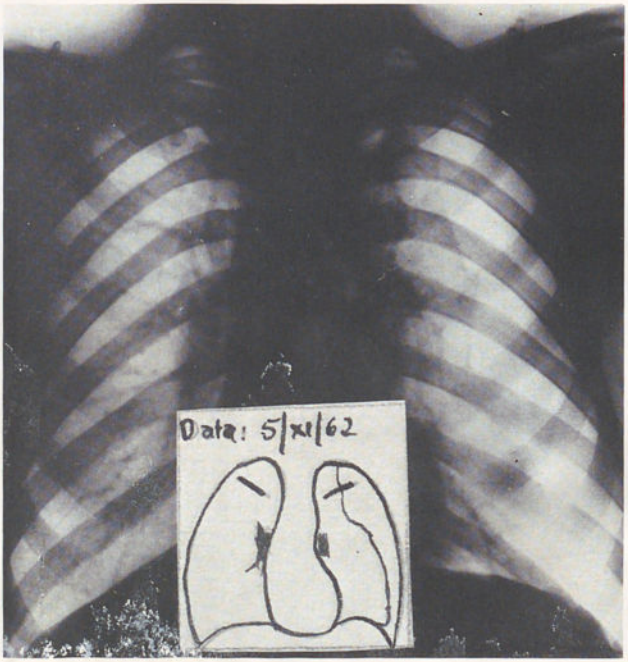




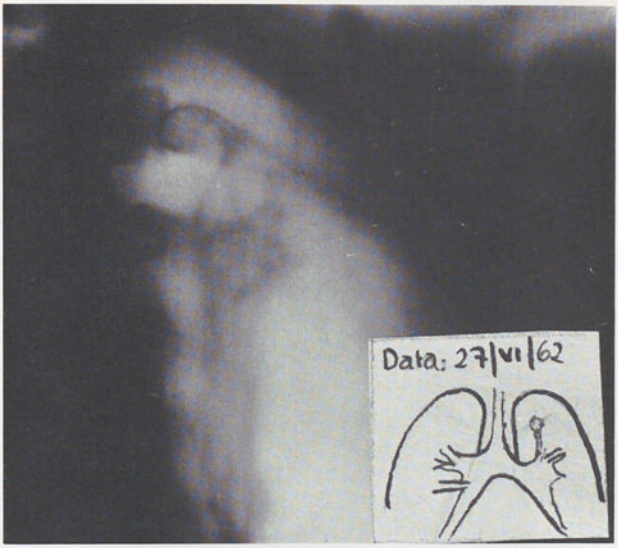
CASO XV

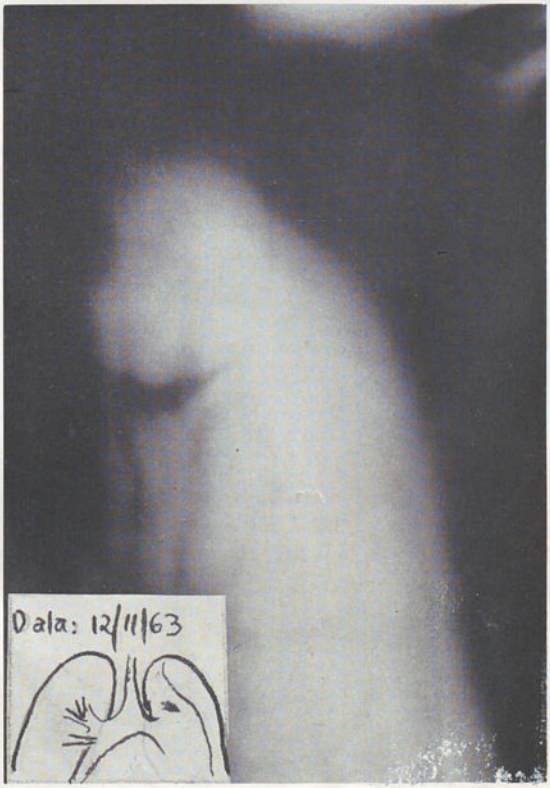
Pneumotórax intra-pleural por recidiva cavitária, após quimioterápia (Doente de 26 anos. Após seis meses de quimioterápia tem alta hospitalar, mantendo tratamento ambulatório. Reentra um mês depois, com hemoptises. Associa-se à quimioterápia pneumotórax intra-pleural. Encerramento cavitário, mantendo-se depois o colapso em regimen ambulatório. Cura ao fim de cerca de dois anos de tratamento





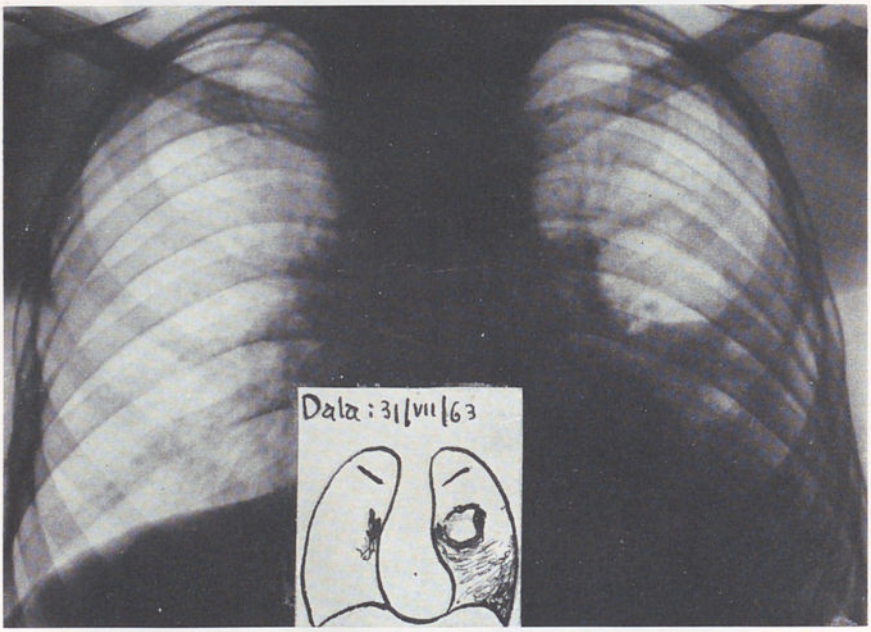
CASO XV

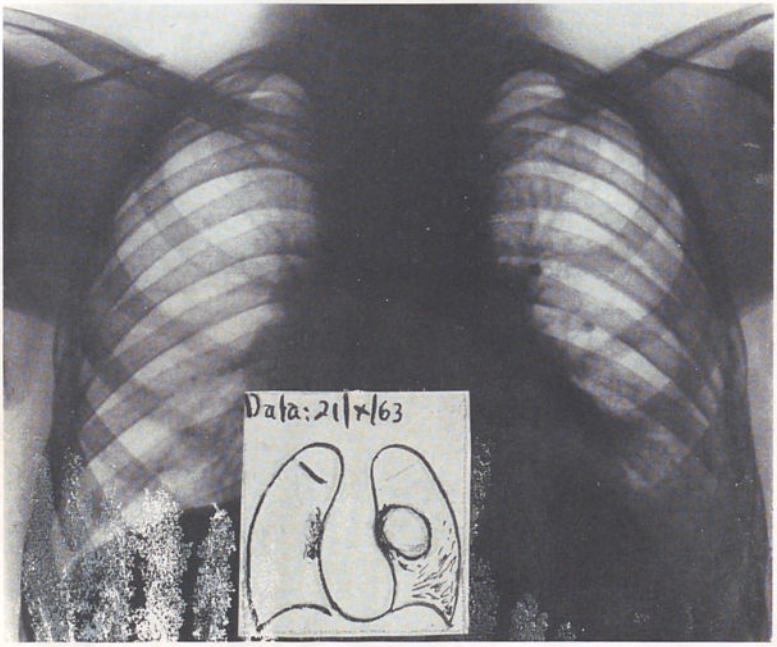




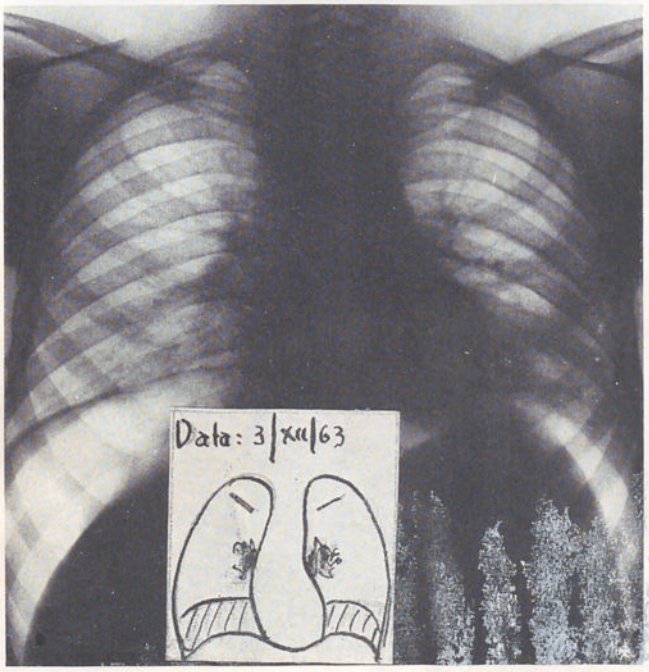
CASO XVI

Pneumoperitoneu terapêutico (Doente de 17 anos). Após 7 meses de quimioterápia persistência cavitária, com insuflação (segmento apical do lobo inferior esquerdo). Pneumoperitoneu terapêutico. Encerramento cavitário ao fim da terceira insuflação, com melhoria da sintomatologia funcional particularmente da tosse. Tem seis meses de colapsoterápia. Prevê-se alta para breve

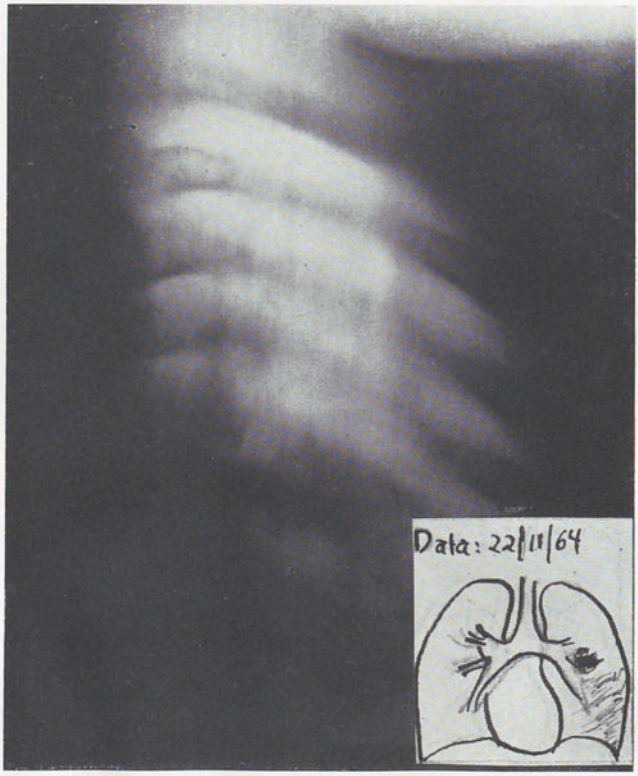




CASO XVI

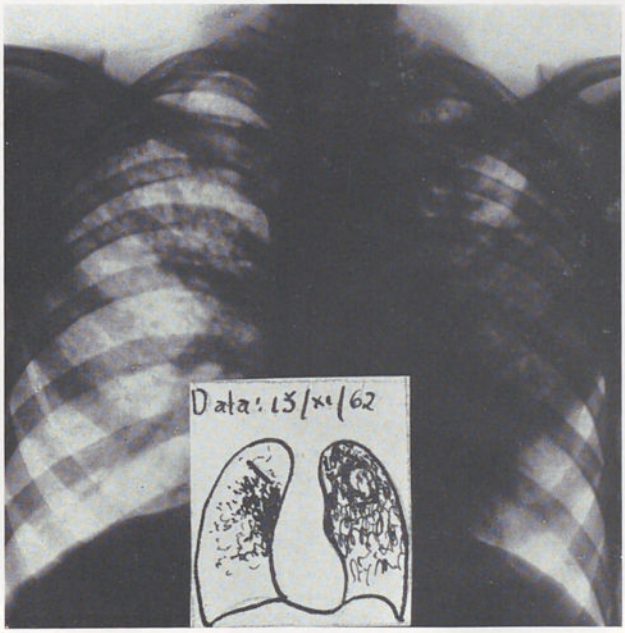


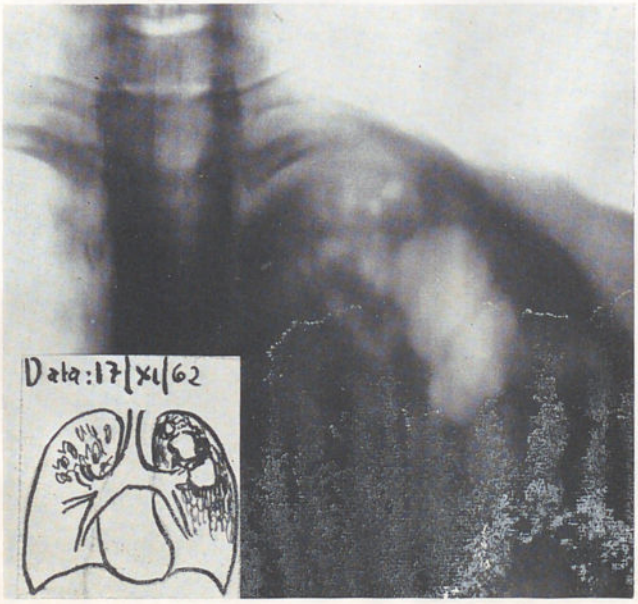
CASO XVI



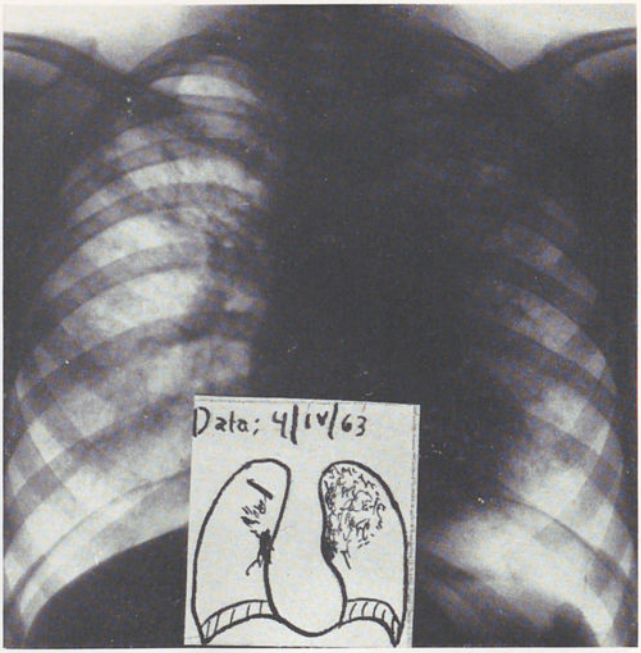
CASO XVII

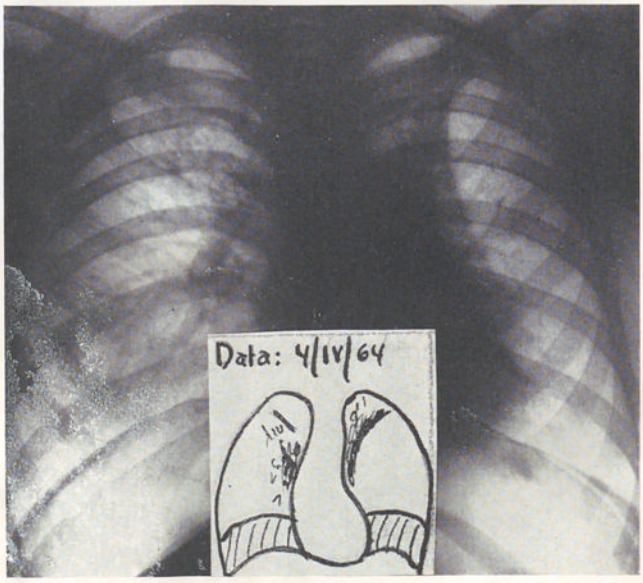
Pneumoperitoneu terapêutico (Doente de 17 anos). Pneumonia caseosa do lobo superior esquerdo. Estado grave de toxemia. Após três meses de quimioterápia (SM 0,5 g. de 6 em 6 horas + INH + PAS) reabsorpção do componente exudativo, mantendo-se o sistema cavitário com marcada melhoria do estado geral. Pneumoperitoneu terapêutico. Alta hospitalar ao fim de um ano, mantendo colapso ambulatório.



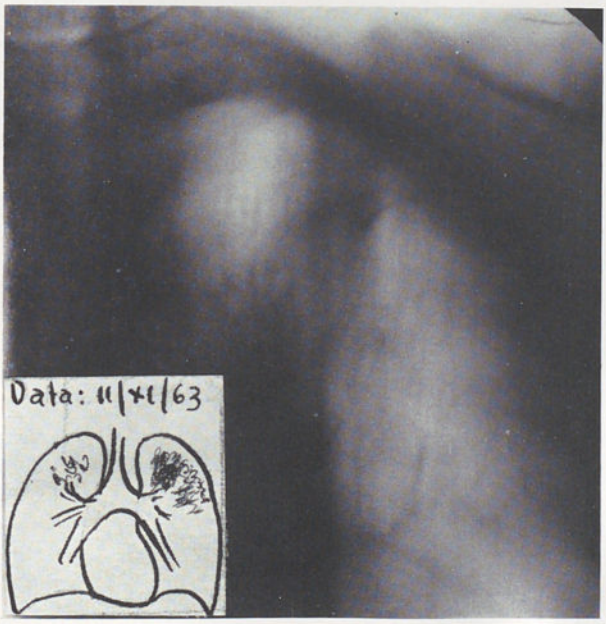


CASO XVII



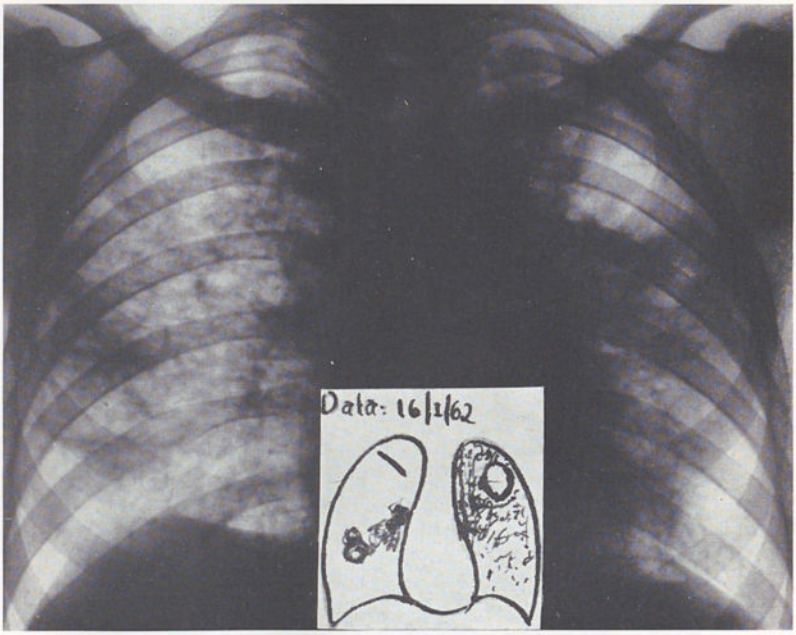


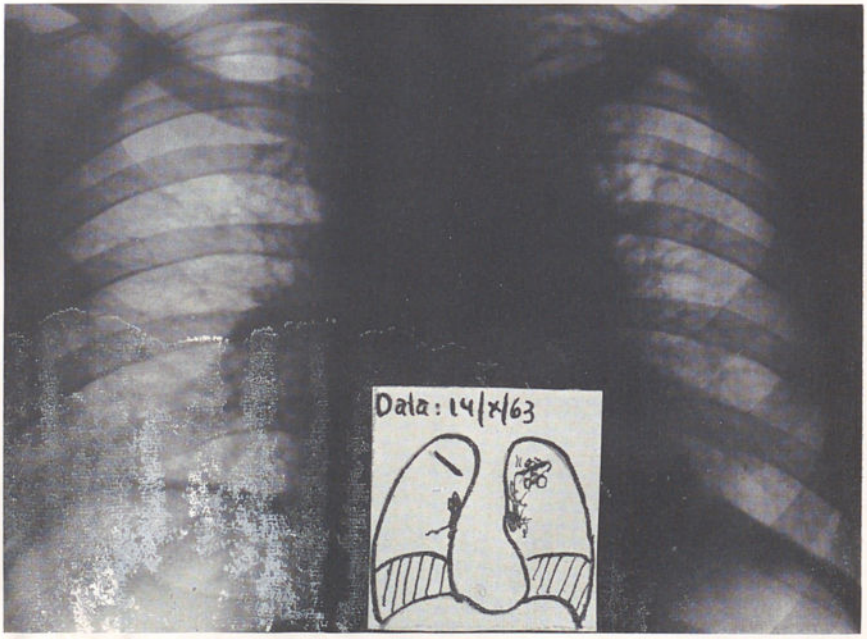
CASO XVII



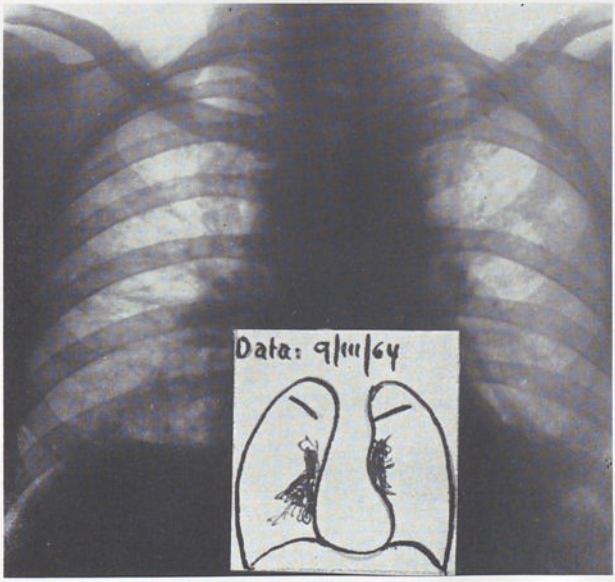
CASO XVIII

Pneumoperitoneu terapêutico (Doente de 37 anos). Tuberculose úlcero-caseosa bilateral (com cerca de sete meses de evolução e acentuada repercussão sobre o estado geral. Medicado com SM (0,5 g. de 6 em 6 horas) + INH + PAS. Discreta melhoria radiológica ao fim de 3 meses de tratamento. Inicia pneumoperitoneu, mantendo a quimioterápia. Ao fim de nove meses, encerramento da cavidade da base direita. Proposto para lobectomia superior esquerda. Alta, em via de cura, três meses após a intervenção cirúrgica



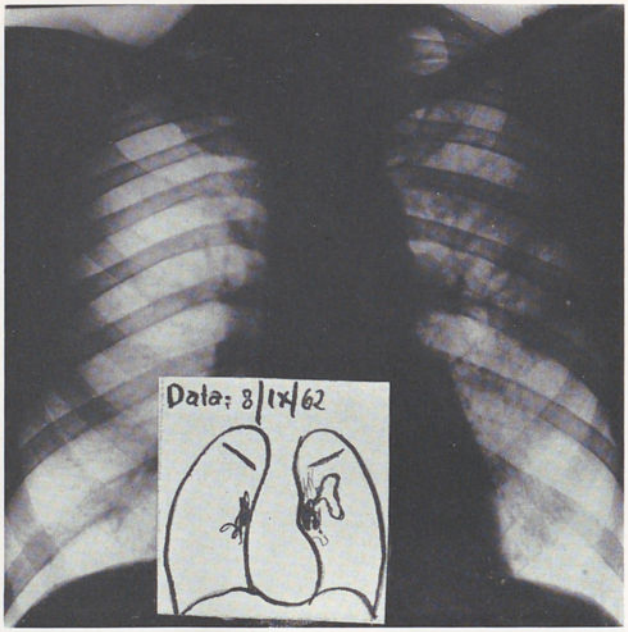


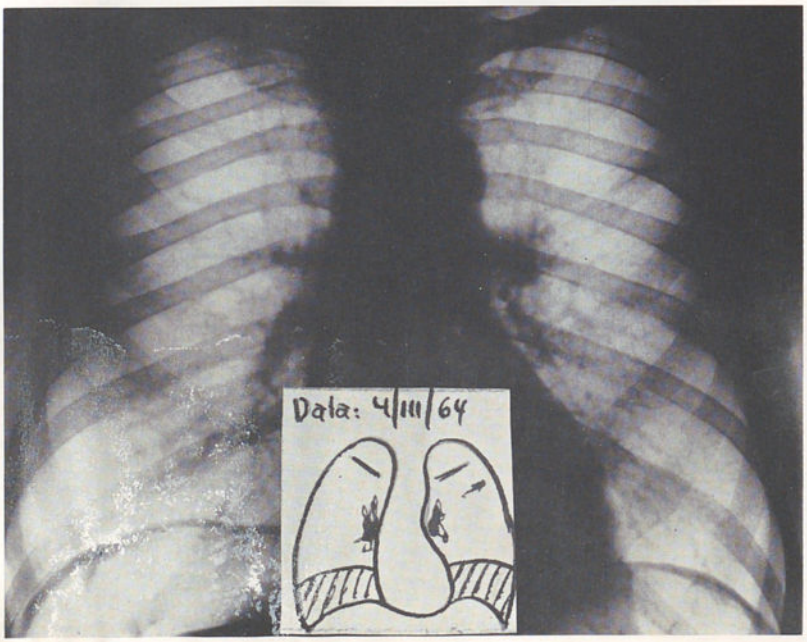
CASO XVIII



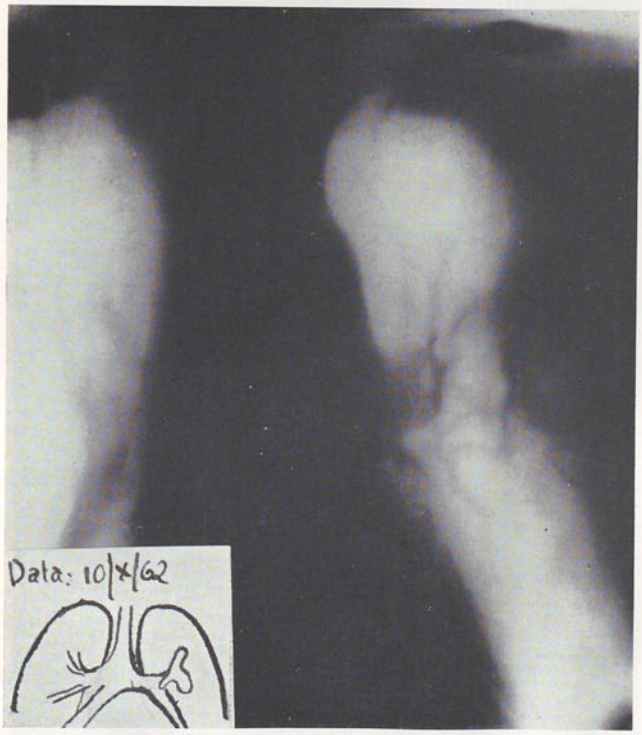
CASO XIX

Pneumoperitoneu terapêutico (Doente de 43 anos). Cavidade do lobo superior esquerdo (língula) encerrada após associação do pneumoperitoneu à quimioterápia. Colapso ambulatório com cerca de cinco meses de manutenção. Apesar da alta precoce (a pedido) a doença continua controlada

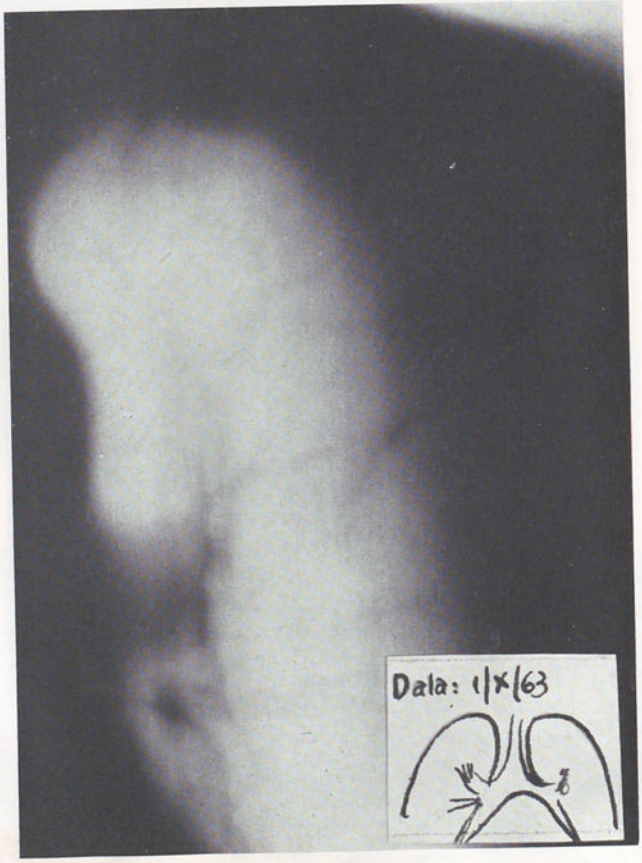




CASO XIX

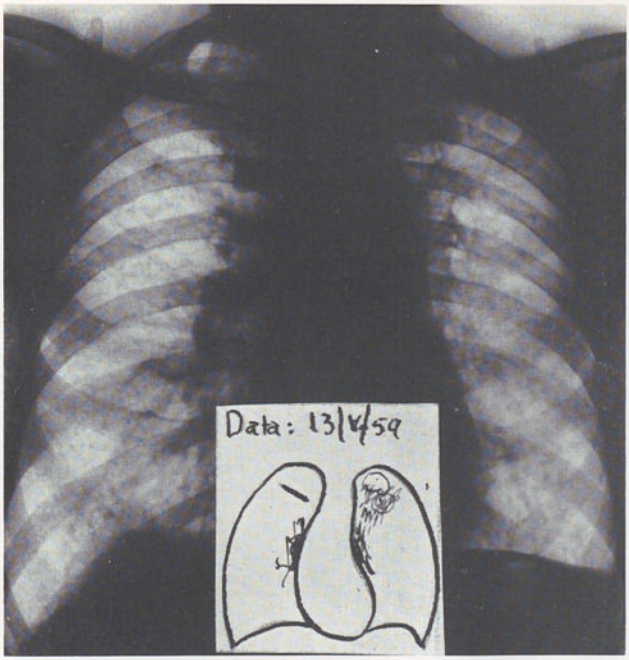


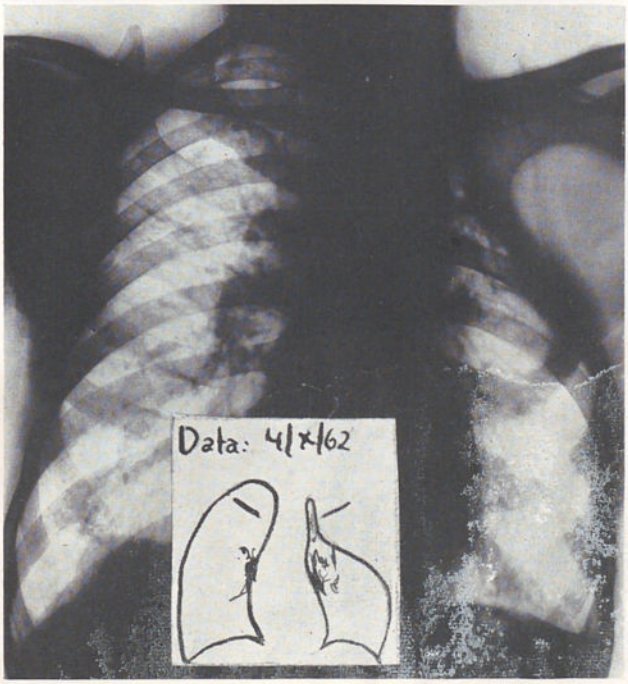
CASO XIX



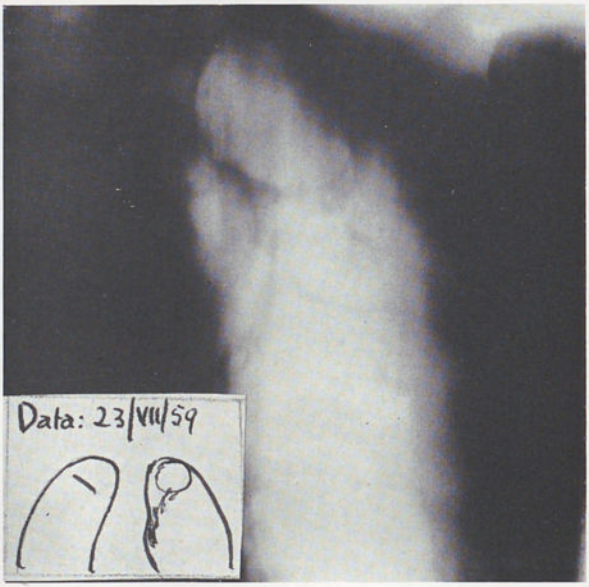
CASO XX

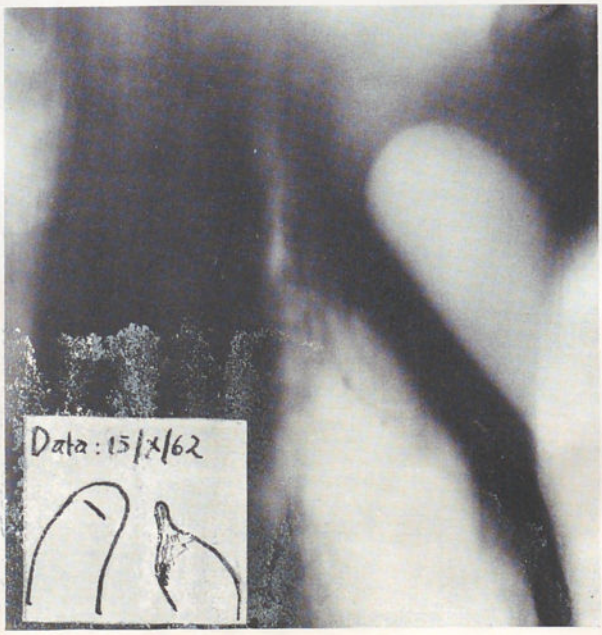
Torocoplastia esquerda (Doente de 50 anos). Grande cavidade do L. S. E. que não cedeu à quimioterapia. Encerramento cavitário após toracoplastia





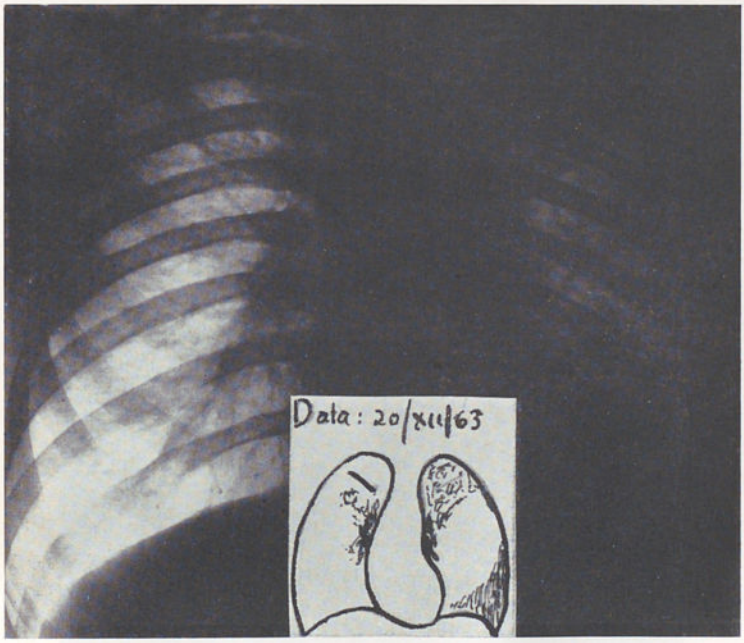
CASO XX

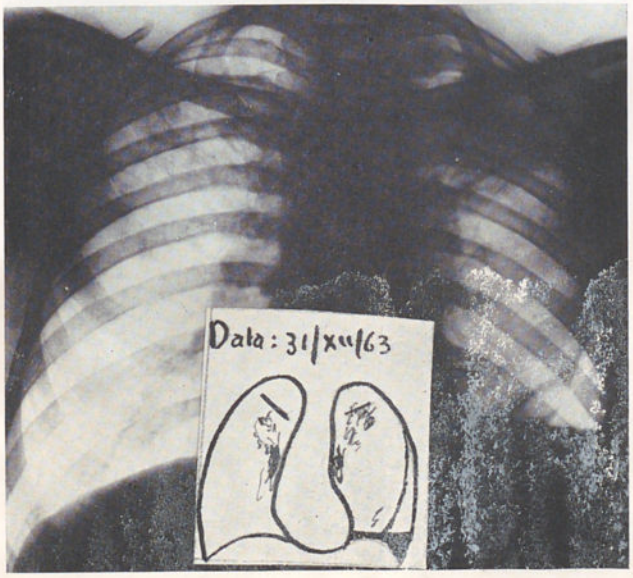




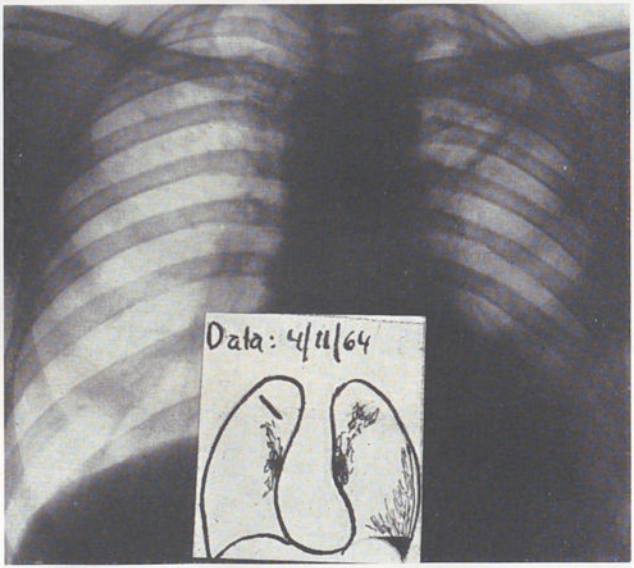
CASO XXI

Pleurisia sero-fibrinosa esquerda. Punção exploradora. Entrada acidental de ar por não se ter usado um sistema estanque. Câmara de ar que só lentamente se reabsorve



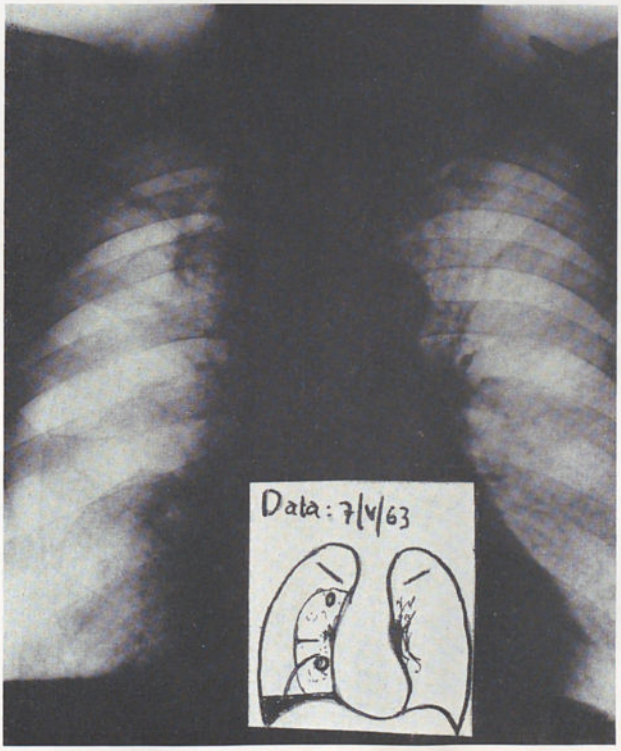


CASO XXI

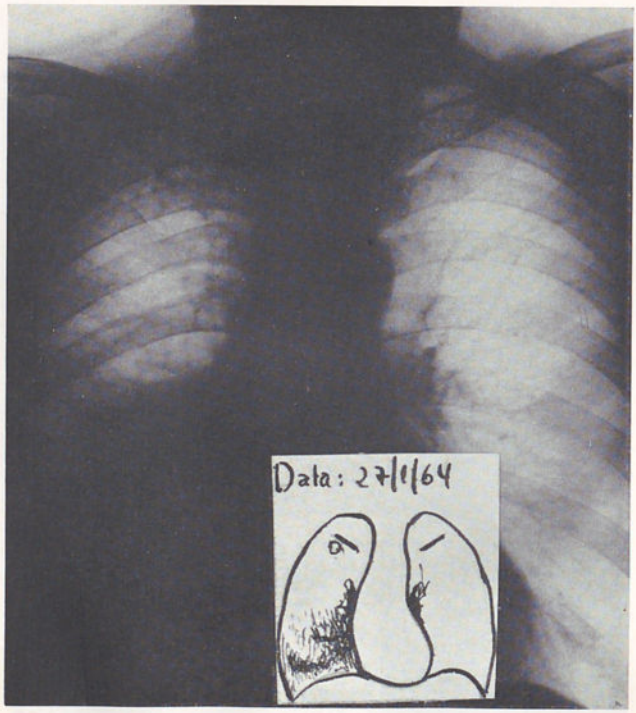


CASO XXII

Pneumotórax espontâneo (Doente de 59 anos). Pneumotórax espontâneo, com cerca de cinco meses de evolução, bem suportado, reconhecendo-se, no côto lesões parenquimatosas escavadas. Derrame pleural. Aspiração discontínua, com reexpansão do pulmão

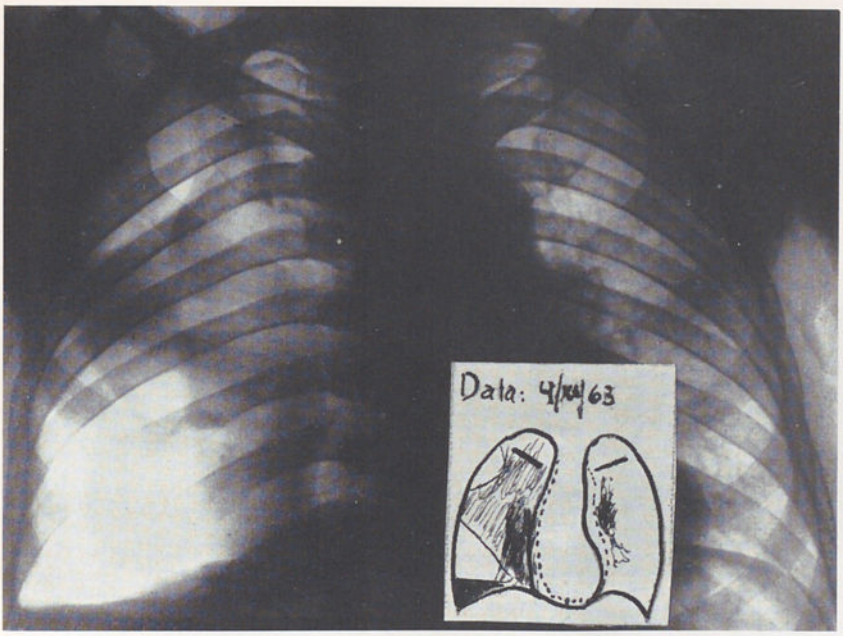


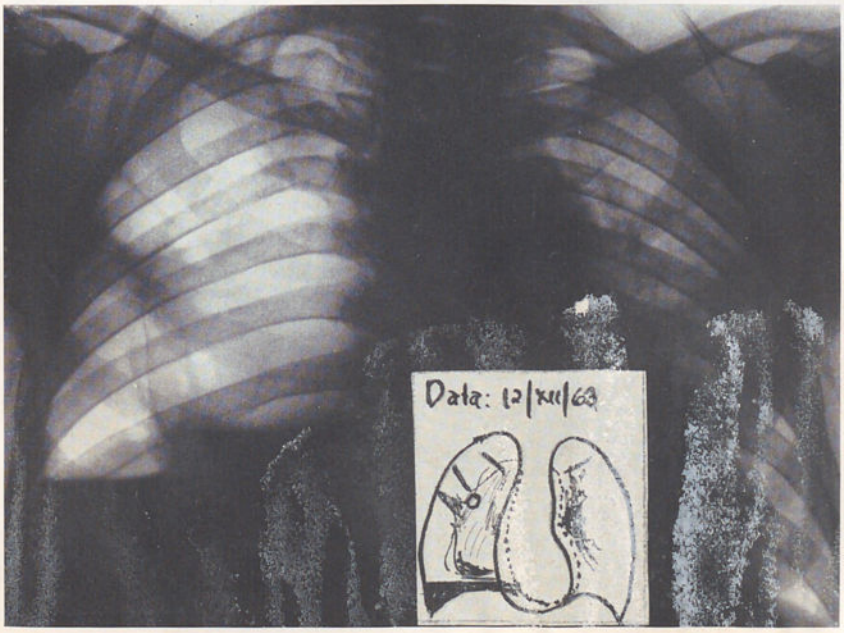
CASO XXII



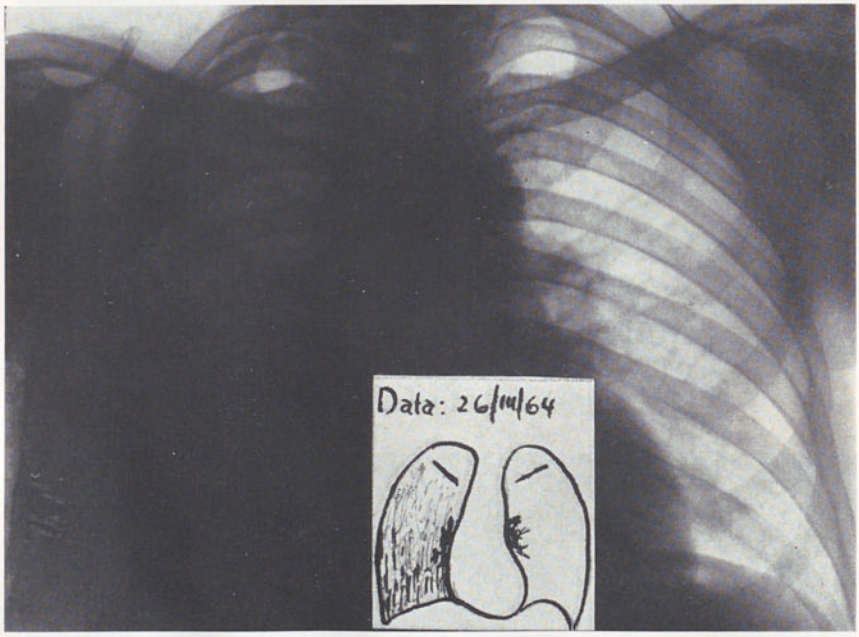
CASO XXIII

Pneumotórax espontâneo hipertensivo (Doente de 35 anos). Rápida ampliação da câmara por rasgamento progressivo do sistema aderencial. Grave repercussão sobre a dinâmica cardio-respiratória e o estado geral. Aspiração contínua com sonda de borracha e bomba eléctrica



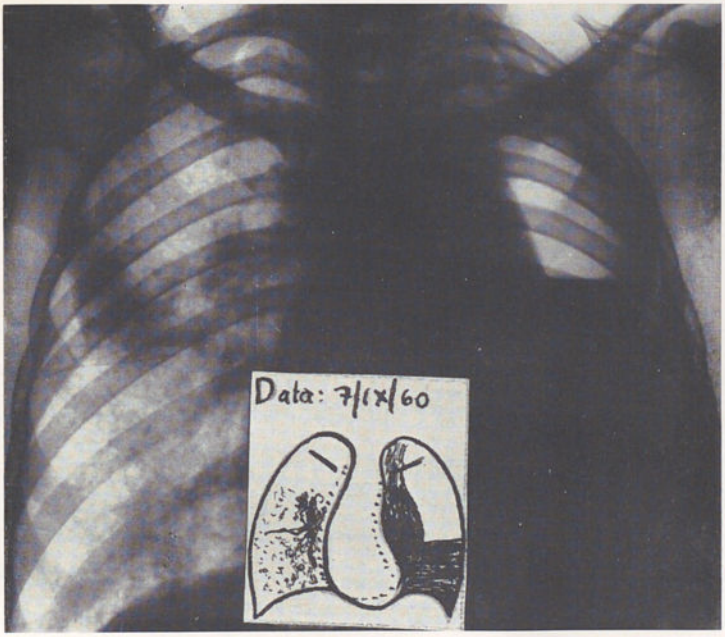


CASO XXIII



CASO XXIV

Pio-pneumotórax (Doente de 34 anos). Encarceramento pulmonar por pio-pneumotórax com cerca de dois anos de evolução. A aspiração contínua instituída tardiamente apenas permitiu o saneamento relativo do espaço pleural, com melhoria do estado geral



BIBLIOGRAFIA

Gould, J. — Médicine et Hygiène 476, 677, 1960.

Favez, G. — Médicine et Hygiène 595, 450, 1963.

Könn, G. — Ergebnisse der Gesamten Tuberkulose — Forschung Vol. XIII, 1956, pag. 1.

Storey, P. e Kiefer R. — The Medical Clinics of North America 1959, pag. 253.

Welsch, M. — Antibiotica et Chemotherapia 1955 Vol. 2, pag. 34.

We-rlin, H. — Die Tuberkulose in der ärztlichen Praxis — Bibliotheca Tuberculosea 1954, pag. 97.

Brunner, A. — Die Tuberkulose in der ärztlichen Praxis — Bibliotheca Tuberculosea 1954, pag. 111.

Auerbach, O. — The Medicial Clinics of North America 1959, pag. 239.

Heilmeyer, L. — Ergebnisse der Gesamten Tuberkulose — Forschung Vol. XIII, 1956, pag. 57.

Uehlinger, E. — Ergebnisse der Gesamten Tuberkulose — Forschung Vol. XI, 1953, pag. 1.

Beitzke, H. — Ergebnisse der Gesamten Tuberkulose — Forschung Vol. XI, 1953, pag. 177.

Nagel, O. — Ergebnisse der Gesamten Tuberkulose — Forschung Vol. XI, 1953, pag. 373.

---

* Bibliografia parcial. A restante encontrar-se-á no trabalho do Prof. M. de Alenquer.

Leal, F. — Jornal do Médico Vol. 29, pag. 75, 1956.

Leal, F. — Boletim da Ordem dos Médicos Vol. VII, pag 823, 1958.

Leal, F. — Terapeutica (1951) Vol. 14, pag. 23.

Leal, F. — Gaz Médi. Port. (1952) Vol. 5 pag. 480.

Leal, F. — Gaz. Med. Port. (1951) Vol. 4 pag. 139.

Leal, F. — Gaz. Med. Portuguesa (1950) Vol. 3 pag. 423.

Mattéi, G. — Traitement actuel de la Tuberculose Pulmonaire en pratique médicale 1960 — Ed. Masson (Paris).

Alenquer, M. — Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Lisboa 1957.

Onzième Congrès Nacional de la Tuberculose — Toulouse 1953 Ed. Masson (Paris).

Levi — Valensi, A. e Molina, C. — Treizième Congrès National de la Tuberculose, Alger (1961).

Hauduroy, P. — Bacilles Tuberculeux et Paratuberculeux 1950.

Sekulich, M. — The Classification of Pulmonary Tuberculosis 1953.

Canetti, G. — Le Bacille de Koch dans la lesion tuberculeuse du Pumon 1946.

Janot, M. e Keufer, J. — Mécanismes Biochimiques de l'activité des antibiotiques 1953.

Bernard, E. Kreis, B. e Rist, N. — Onzième Congrès National de la Tuberculose — Toulouse (1953).

Gernez — Rieux, Tison, F. e Voisin, C. — Onzième Congrès de la Tuberculose — Toulouse 1953.

Bour, H. e Dejours, P. — Exploration de la Function Respiratoire, 1957.

Mital, D. P. e Dixit, R. — Diseases of the Abert 44, 610, 1963.

Petter, C. — Diseases of the Chest, 44, 587, 1963.

Rist, N. e Crofton, J. — Bull. Un. Int. Tbc 30, 2, 1960.

Corder, M. — Bull Un. Int. tbc 30, 97, 1960.

Jancik,E. — Bull Un. Int. Tub. 1960, 33, 100.

Kreis, B. — Bull Un. Int. Tub. 1960, 33, 72.

Tucker, W. B. — Bull. Un. Int. Tub. 1960, 33, 62.

Crofton, J. — Bull. Un. Int. Tub. 1960, 33, 51.

Mitchel, K. e Bower, G. — Bull. Un. Int. Tub. 1958, 28, 141.

Mc Dermott W. — Org. Mond. Santé 1960, 23, 427.

Mc Dermott W. — Bull. Un. Int. Tub. 1959, 29, 243.

Crofton, J. — Bull. Un. Int. Tub. 1958, 77, 869.

Canetti, G.eGrosset, J. — Rev. Tuberc. 1958, 22, 778.

Crofton, J. — Bull. Int. Un. Tuberc. 1962, 32, 643.

American Trudeau Socity — Amer — Rev. Resp. Dis 1960, 81, 438.

Marche, J. — Bull. Int. Un. Tuberc., 1963, 20, 7.

Mitchison, D. A. — Bull. Int. Un. Tuberc., 1963, 33, 7.

ÍNDICE

COMPOSTO E IMPRESSO
NAS OFICINAS GRÁFICAS DE
GRIS IMPRESSORES, S. A. R. L.
LISBOA

8750 EX. - JANEIRO DE 1968