

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA - EMESCAM

NAILTON SOARES LYRA  
ANDRÉ MONTIBELLER SEXTARO

**TUBERCULOSE PULMONAR: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE A  
HISTÓRIA DA TERAPÊUTICA E DA DOENÇA**

VITÓRIA  
2013

NAILTON SOARES LYRA  
ANDRÉ MONTIBELLER SEXTARO

**TUBERCULOSE PULMONAR: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE A  
HISTÓRIA DA TERAPÊUTICA E DA DOENÇA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.  
Orientador: Renato Lirio Morelato

VITÓRIA  
2013

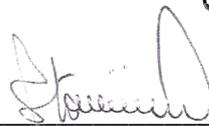
NAILTON SOARES LYRA  
ANDRÉ MONTIBELLER SEXTARO

**TUBERCULOSE PULMONAR: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE A HISTÓRIA  
DA TERAPÊUTICA E DA DOENÇA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

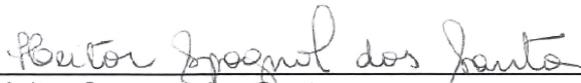
Aprovado em 10 de outubro de 2013

COMISSÃO EXAMINADORA



---

Prof<sup>a</sup>. Regina Célia Tonini  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM



---

D r. Heitor Spagnol dos Santos  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM



---

Prof<sup>a</sup>. Maria das Graças Silva Mattede  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos Primeiramente a Deus, por tudo o que nos proporcionou na vida, aos nossos pais, os quais amamos muito, pelo exemplo de vida e por não medirem esforços para nos ajudar, aos nossos professores e ao professor orientador, pela transmissão de conhecimentos, os quais foram fundamentais para a realização deste trabalho.

“Pneumotórax  
Febre, hemoptise, dispneia e suores noturnos.  
A vida inteira que podia ter sido e que não foi.  
Tosse, tosse, tosse.  
Mandou chamar o médico:  
Diga trinta e três.  
Trinta e três... Trinta e três... Trinta e três  
Respire  
O senhor tem uma escavação no pulmão  
esquerdo e o pulmão direito  
infiltrado.  
Então, doutor, não é possível tentar o  
pneumotórax?  
Não. A única coisa a fazer é tocar um tango  
argentino”.  
(Manuel Bandeira)

## RESUMO

O objetivo deste trabalho é o de fazer uma revisão bibliográfica sobre a história da doença e suas características, seu agente infeccioso, seu diagnóstico e a história do tratamento no decorrer dos anos. O causador da TB é a *Mycobacterium tuberculosis complex*; esta é uma doença infecciosa que atinge preferencialmente o sistema pulmonar, podendo também vir a afetar outros sistemas. A sua disseminação ocorre quando pessoas que apresentam tuberculose pulmonar expõem partículas infectantes no ar através da tosse, espirro e/ou perdigotos, podendo permanecer em suspensão por algumas horas. De acordo com dados do Ministério da saúde em 2011 foram notificados 69 mil casos novos de TB, ocorreram 4,6 mil mortes em 2010, o país ocupa hoje a 17ª posição em número de casos entre os 22 países de alta prevalência da doença. Ainda de acordo com o Ministério da saúde esta é a 4ª causa de mortes por doenças infecciosas e a 1ª causa de mortes dos pacientes com AIDS. A pesquisa do bacilo álcool-ácido resistente – BAAR, pelo método de Ziehl-Nielsen, é a técnica padrão para o diagnóstico sendo que, se baciloscopia do escarro, seja executada corretamente em todas as suas fases, permite detectar de 60% a 80% dos casos de tuberculose pulmonar. O tratamento básico consiste na combinação das drogas isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol e a vacina BCG tem sido utilizada na profilaxia contra a TB humana. O tratamento da tuberculose tem sido alvo de estudo de inúmeros trabalhos científicos onde ocorrem constantes mudanças como a introdução de novos medicamentos, novas combinações de medicamentos e o tempo de duração do tratamento, o que tem proporcionado uma constante melhora na qualidade de vida dos pacientes. A tuberculose, mesmo afetando a humanidade há milênios, ainda não está totalmente erradicada.

Palavras-chave: Tuberculose; *Mycobacterium tuberculosis*; Diagnóstico; Terapêutica.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1: Cartaz sobre a inspetoria de profilaxia da tuberculose no Brasil

Figura 2: Modelo de Abreugrafia

Figura 3: Aparelho de Abreugrafia

Figura 4: Dispensário Antonio Cardoso Fontes

Figura 5: Preventório Gustavo Capanema

Figura 6: Sanatório Getúlio Vargas

Figura 7: Logo da Amerecan Lung Association

Figura 8: Selo da campanha contra tuberculose de Portugal

Figura 9: Relação tuberculose e HIV

Figura 10: Estimativa da Incidência global de tuberculose

Figura 11: Baciloscopia corada pelo método Ziehl - Neelsen

Figura 12: Realização da Prova Tuberculínica

## LISTA DE SIGLAS

**AIDS** - Acquired Immunodeficiency Syndrome

**ARV** - Anti Retrovirail

**BCG** - Bacilo Calmette - Guérin

**CNCT** - Campanha Nacional Contra Tuberculose

**DNA** - Deoxyribonucleic Acid ( ácido desoxirribonucleico)

**E** - Etambutol

**Et** - Etionamida

**H** - Isoniazida

**LSN** - Nível Sério Normal

**MCR** - *Mycobacterium* de Crescimento Rápido

**O** - Ofloxacina

**P** - Ácido para-amino salicílico

**PPD** - Purified Protein Derivative (derivado proteico purificado)

**PT** - Prova Tuberculínica

**R** - Rifampicina

**S** - Estreptomina

**TARV** - Tratamento Anti Retroviral

**TB** - Tuberculose

**TB/HIV** - Coinfecção por *M. Tuberculosis* e HIV

**TB MDR** - Tuberculose Multi Droga Resistente

**TB - XRD** - Cepas de *M.tuberculosis* resistentes á R, H, uma fluoroquinolona e a um aminoglicosídeo de segunda linha.

**TGO** - Transaminase Glutâmico Oxalacética

**TGP** - Transaminase Glutâmico Pirúvica

**T** - Tiacetazona

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
1.1 JUSTIFICATIVA.....	9
<b>2 METODOLOGIA</b> .....	<b>10</b>
<b>3 HISTÓRIA DA TUBERCULOSE</b> .....	<b>11</b>
3.1 HISTÓRIA DA TUBERCULOSE NO MUNDO .....	11
3.2 A HISTÓRIA DA TUBERCULOSE NO BRASIL .....	12
3.3 TUBERCULOSE NO ESPÍRITO SANTO .....	17
3.4 HISTÓRIA DO TRATAMENTO .....	20
3.5 RELAÇÃO ENTRE TB E HIV NA HISTÓRIA .....	25
3.6 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE PULMONAR.....	27
3.7. DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR.....	29
3.7.1 NOTIFICAÇÃO .....	29
3.7.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	30
3.7.3 DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DA TUBERCULOSE PULMONAR .....	31
3.7.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA TUBERCULOSE PULMONAR ....	32
3.7.4.1 BACTERIOLÓGICO.....	32
3.7.5 PROVA TUBERCULÍNICA .....	34
3.7.6 OUTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	35
3.7.7 NOVAS TECNOLOGIAS PROMISSORAS .....	36
<b>4 TRATAMENTO ATUAL</b> .....	<b>37</b>
4.1 REGIMES DE TRATAMENTO .....	39
4.2 ESQUEMAS DE TRATAMENTO.....	39
4.3 REAÇÕES ADVERSAS .....	42
4.4 CONDIÇÕES ESPECIAIS.....	43
4.5 NOVOS FÁRMACOS ANTI – TUBERCULOSE .....	48
4.6 NOVAS VACINAS ANTI-TUBERCULOSE .....	48
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>49</b>
<b>6 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>50</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa com evolução crônica causada pelo *Mycobacterium tuberculosis complex*, comumente conhecido como bacilo de Koch (BK), onde os pulmões são alvo primário, mas qualquer órgão pode ser infectado, tais como rins, ossos, meninges ou pele. No Brasil existem dois tipos de tuberculose: a primária que ocorre durante uma primo-infecção e pode evoluir tanto a partir do foco pulmonar quanto do foco ganglionar ou em consequência da disseminação hematogênica o que acontece em 5% dos primos-infectados. O outro tipo de tuberculose, a pós-primária, ocorre no organismo que tem sua imunidade desenvolvida tanto pela infecção natural quando pelo Bacilo de Calmette e Guérin (BCG).

Dos primos-infectados, 5% adoecerão tardiamente em consequência do recrudescimento de algum foco já existente em seu organismo (reativação endógena). Também pode ocorrer reativação exógena, ou seja, o paciente adoecer por receber novas cargas bacilares do exterior. Deve-se considerar duas situações distintas entre a tuberculose primária e a secundária ou pós primária, pois manifestam-se clínica e radiologicamente diferentes (ZUMLA, 2013). Nos últimos anos, em locais de alta prevalência, sua incidência vem aumentando em adultos. Em locais de baixa prevalência pode ser encontrada em outras faixas etárias, principalmente adultos jovens. A radiografia de tórax pode ser uma conduta normal, embora pequenos nódulos periféricos possam estar presentes e não serem visualizados. A tuberculose secundária é a forma mais comum de adoecimento entre adultos e adolescentes, com 85% dos casos tendo apresentação pulmonar. Esta apresentação é mais frequente mesmo, em portadores de imunodeficiências, como a coinfeção TB/HIV. Nessas situações a forma pulmonar ocorre em 60% a 70% dos casos. Na radiologia de tórax os achados mais frequentes são: opacidade heterogênea, cavidades, consolidação, padrão retículo nodular, nódulo (tuberculona) e banda parenquimatosa (estria) (ROBERTS, 2003; DANIEL, 2006; KESHAVJEE, 2012).

## 1.1 JUSTIFICATIVA

A tuberculose é uma doença secular, com indícios dela desde o ano 3.700 a.C., a qual veio acompanhando a humanidade junto com seu desenvolvimento econômico e cultural, sempre deixando sua marca na história, seja através das suas epidemias no decorrer dos séculos, ou acometendo pessoas ícones de cada geração. Sendo assim a tuberculose sempre gerou bastante interesse no meio médico, social e político, acarretando vários estudos para melhorar seu entendimento e conseqüentemente sua profilaxia e tratamento. Contudo, apesar do interesse científico e social, a tuberculose ainda é uma enfermidade prevalente mundialmente e no Brasil, tendo também um alto índice de mortalidade.

Por esses fatos este trabalho visa abordar a história da tuberculose, suas características, seu diagnóstico e a história do seu tratamento no decorrer dos anos, para assim termos um conhecimento a mais para lidar com essa afecção.

## **2 METODOLOGIA**

A pesquisa foi realizada utilizando as bases de dados:

<http://www.periodicos.capes.gov.br/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

<http://portal.saude.gov.br>

### 3 HISTÓRIA DA TUBERCULOSE

A tuberculose afeta a humanidade desde tempos imemoriais, existindo indícios arqueológicos sugestivos dessa enfermidade milhares de anos antes de Cristo. A história da doença sempre esteve lado a lado com a história da humanidade, acompanhando o desenvolvimento econômico, social e cultural.

#### 3.1 HISTÓRIA DA TUBERCULOSE NO MUNDO

A Peste branca, como a tuberculose também é conhecida, foi a principal causa de morte no final do século XIX e início do século XX. Provavelmente escrita pela primeira vez, em textos indianos. Desde os tempos de Hipócrates, a tuberculose pulmonar é popularmente conhecida como “tísica” (fraqueza). Houve, recentemente, a descoberta de DNA de *M. Tuberculosis* em múmias egípcias de mais de 3.000 anos. Porém, a primeira evidência segura a informar sobre a presença da tuberculose entre os homens encontra-se em quarenta e quatro múmias, todas de Tebas, datadas de 3.700 a 1.000 a. C (DANIEL, 2006).

Na própria evolução da palavra que a nomina, muito se pode aprender sobre a moléstia. Em latim, a partir do século XIV, a palavra *phthisis* ganhou o sinônimo de *consumptio, onis* (consumpção), cujo sentido equivale ao mesmo de tísica. Ou seja, doença que vai consumindo as forças do indivíduo, levando-o à desnutrição progressiva, debilidade e inanição, até causar-lhe a morte (ROBERTS, 2003).

Outros sinônimos de cunho popular surgiram para designar tísica ao longo dos tempos, como a terminologia ‘peste branca’, nome relacionado à palidez da pele em contraste com a cor rosa dos pômulos durante o acesso febril, e ‘mal do peito’, denominação que faz referência aos sintomas pulmonares que acometem o doente. Singular denominação popular, a de doença galopante, exprime as características evolutivas da tísica no organismo humano, como rápida e fatal. O processo de disseminação da tuberculose atinge seu ápice quando os processos de desenvolvimento dos meios de produção e do trabalho contribuíram para a criação

de um ambiente em que passa a existir mais contato entre os indivíduos na sociedade (DANIEL, 2006).

Entre o final do século XVIII e início do seguinte, a doença explodiu como a grande peste branca europeia, de forma epidêmica em meio à revolução industrial e à urbanização capitalista. Epidemia essa que se prolongou por 200 anos, entre os séculos XVIII e XX, estendendo-se aos demais continentes com a mesma rapidez que se universalizavam os ideais de urbanização moderna provenientes dos exemplos urbanísticos adotados por cidades europeias (DANIEL, 2006).

No século XIX, sob a alcunha de 'Mal do Século', a tuberculose se transformou em doença epidêmica, que afetou, de forma espantosa e avassaladora, primeiro as sociedades europeias, depois suas colônias. Por volta de 1845, a tuberculose não foi apenas a principal causa isolada de mortalidade nos Estados Unidos. O 'Capitão dos Homens da Morte', como era denominada, se tratava da enfermidade que mais produzia um volume imenso de doenças crônicas e de incapacidade entre milhões de vítimas norte-americanas. Ao mesmo tempo, os médicos consideravam-na uma doença constitucional, hereditária, mas relacionada, de uma maneira vaga, a condições dos ambientes insalubres. Somente uma mudança climática poderia oferecer alguma esperança de cura aos convalescidos (DANIEL, 2006).

Um dos primeiros estudos complexos e significativos sobre a tuberculose foi realizado pelo alemão Robert Koch (1843-1910). No dia 24 de março de 1882, apresentou na Reunião da Sociedade de Fisiologia, em Berlim, a forma de cultivo e de isolamento do *Mycobacterium tuberculosis* extraídos de tubérculos macerados, identificando-os como o agente etiológico da tuberculose. Em sua homenagem, o *M. tuberculosis* passou a ser chamado de bacilo de Koch (DANIEL, 2006).

### 3.2 A HISTÓRIA DA TUBERCULOSE NO BRASIL

No Brasil, a chegada foi através do colonizador e dos jesuítas que, a partir do século XVI, trouxe consigo o bacilo. A chegada da tuberculose, como da maioria das

epidemias que afetavam a Europa durante o período moderno, passou a ocupar o território da colônia lusitana junto com as mazelas que se encontravam no Velho Continente. A chegada dos negros para o trabalho escravo, desnutridos, extenuados pela longa viagem e alocados em senzalas insalubres, facilitou ainda mais a expansão da tuberculose no Brasil. No século XIX, com a vinda da família real portuguesa para o Brasil, os fluxos imigratórios e migratórios que se instauraram, principalmente em direção ao Rio de Janeiro, contribuíram ainda mais para a disseminação da doença, principalmente entre os nativos e a população menos favorecida. Em meados do século XIX, o contexto da tuberculose foi retratado no meio literário pois, a visão lírica da doença permitia aos artistas expressarem seu sentimento de ambivalência, ora pelo sofrimento que a doença gerava, ora pela peculiaridade que a ela lhes garantia.

Tal distinção surgia para Queiroz e Montenegro (1949. p22) em seu texto expõe o sentimento da seguinte forma: *“como se as belas-artes atraíssem o bacilo e, junto com a febre e as pontadas, desencadeasse o amor das artes, mormente o das letras”*.

Como também alguns poetas ansiavam ter a doença pelo grau de melancolia que apresentava, Casimiro de Abreu escreveu em carta de 1858, o desejo em contrair a doença: *“Querida a tísica com todas as suas peripécias, queria ir definhando liricamente, soltando sempre os últimos cantos da vida e depois expirar no meio de perfumes debaixo do céu azulado da Itália, ou no meio dessa natureza sublime que rodeia o Queimado”* e o Manuel Bandeira desponta como mais importante personagem da Literatura Brasileira a relacionar a tísica ao desenvolvimento da vocação literária. Adoeceu aos 18 anos e descreveu a maneira como a doença se apresentou: *“A moléstia não chegou sorrateiramente, como costuma fazer, com emagrecimento, febrinha, um pouco de tosse, não: caiu [...] de supetão e com toda a violência, como uma machadada de Brucutu”*. (Maciel, 2012, p228)

Na história do Brasil temos personagens que morreram com tuberculose, entre eles podemos citar um dos mais famosos jesuítas, o Padre Manoel da Nóbrega, que se destacou por seus sermões e por sua tísica. Outros personagens foram: Francisco Pirra, José de Anchieta, Gregório Serrão, Casimiro de Abreu, José de Alencar, Cruz

e Souza e Augusto dos Anjos. O Padre Manuel de Nóbrega, em carta enviada ao seu Providencial Miguel Torres, em 1557, descreveu seus males: “A mim devem-me já ter por morto, porque ao presente fico deitando muito sangue pela boca”. Em outubro de 1570, viria a morrer de hemoptise maciça (MACIEL, 2012).

A TB no século XX caracterizou-se por altas taxas de mortalidade, sobretudo até o final dos anos 40. A partir de então, começaram a serem utilizados medicamentos para o tratamento da doença. Em 1899, foram fundadas a Liga Brasileira Contra a Tuberculose no Rio de Janeiro, atual Fundação Atauilpho de Paiva e a Liga Paulista Contra a tuberculose. As Ligas atuaram na propagação de métodos de tratamento e de profilaxia vigentes no meio médico-social europeu, destacando-se: 1. Campanhas de educação sanitária, 2. Atendimento aos pobres e 3. Estímulo à criação de sanatórios, dispensários e preventórios (MACIEL, 2012).

A participação do setor público naquilo que ficou conhecido como luta contra a tuberculose, iniciou -se efetivamente com Oswaldo Cruz, no início do século XX, ao reconhecer a necessidade da atenção das autoridades sanitárias em relação à doença. Instituiu-se, então, o Plano de Ação Contra tuberculose, visando a implantação de condutas profiláticas e terapêuticas. Um evento importante para a história da tuberculose no século XX foi a Reforma Carlos Chagas, que teve como início, o ano de 1920 com a Inspeção de Profilaxia da Tuberculose, cuja finalidade era estabelecer o diagnóstico e o tratamento dos casos de tuberculose, além do empenho na prevenção da doença (MACIEL, 2012).

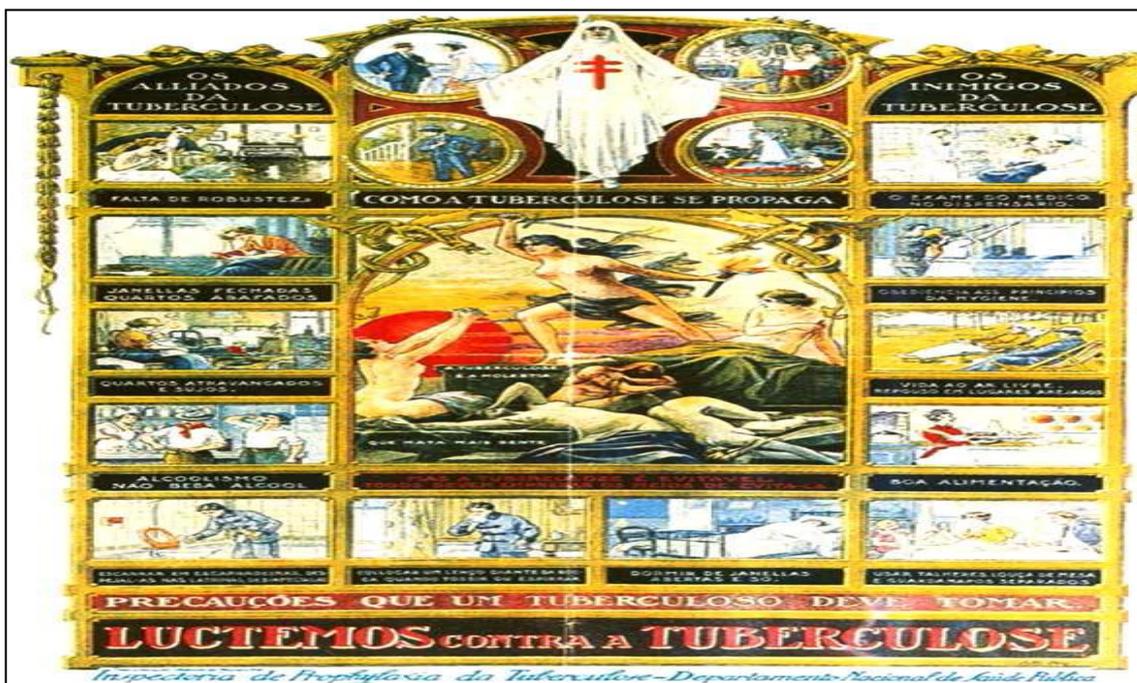


Figura 1 - Cartaz sobre a inspetoria de profilaxia da tuberculose no Brasil.

Em 1936, o médico brasileiro Manoel Dias de Abreu, desenvolveu um novo método diagnóstico que combinava a radiografia de tórax e a fotografia, o qual ficou oficialmente conhecido como “*abreugrafia*”.



Figura 2 – Modelo de abreugrafia.

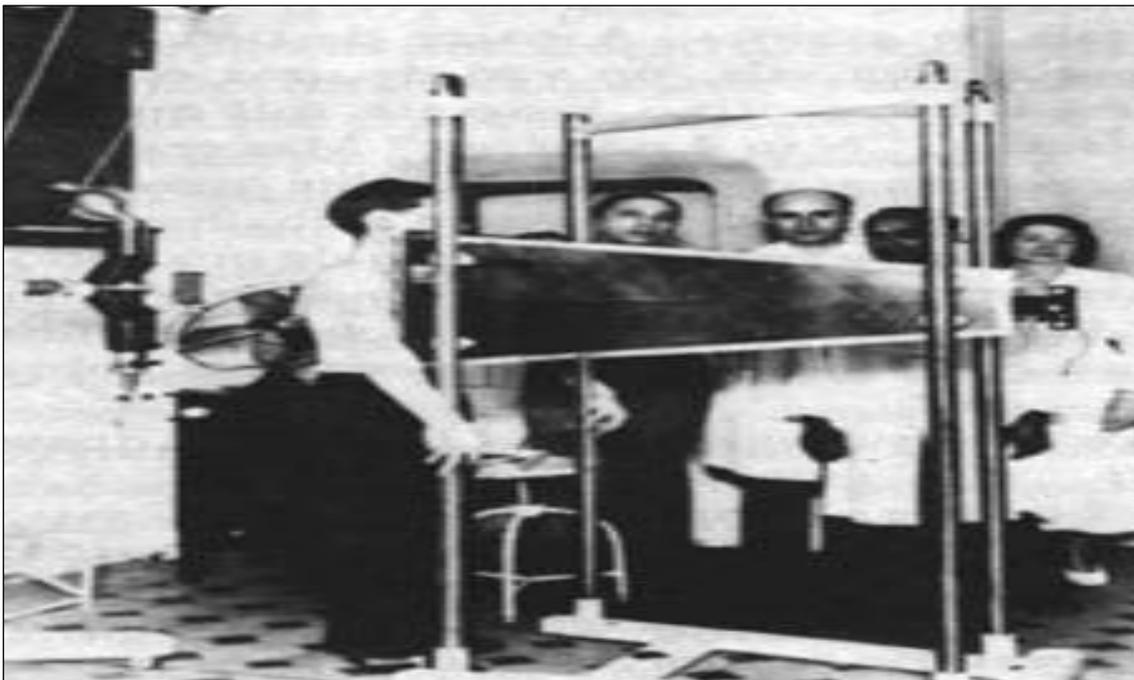


Figura 3 - Aparelho de abreugrafia.

O procedimento difundiu-se mundialmente como um exame de rastreio para TB, visto que, permitia aplicação em larga escala, com custos inferiores aos da radiografia convencional (BERTOLLI FILHO, 2001).

No final da década de 1970, diante das queixas relativas ao método, a abreugrafia foi substituída pela realização sistemática de baciloscopia pela técnica de Ziehl - Neelsen em sintomáticos respiratórios como estratégia de rastreamento de pacientes portadores de TB, uma vez que esta apresentava menor custo e mais fácil operacionalização, até que, em 1990, o Ministério do Trabalho e Previdência Social determinou a exclusão da abreugrafia da lista de exames médicos obrigatórios relacionados à saúde do trabalhador. Entretanto, o marco do tratamento e do controle da TB, ocorreu em 1944, com a descoberta da estreptomicina pelo americano Selman Waksman, o que lhe garantiu o Prêmio Nobel de Medicina, em 1952. Abriram-se, assim, nas décadas seguintes, perspectivas para a busca e a utilização de novos fármacos, incluindo a isoniazida, a pirazinamida, o etambutol e a rifampicina. Além destes medicamentos, até hoje utilizados na primeira linha para o tratamento da doença, o ácido para-amino salicílico e a tiacetazona, dentre outros, surgiram como fármacos de segunda escolha (BERTOLLI FILHO, 2001; MACIEL, 2012).

### 3.3 TUBERCULOSE NO ESPÍRITO SANTO

No Espírito Santo, acompanhando os demais estados brasileiros, a saúde pública ficou à mercê de curandeiros e eventuais boticários durante a maior parte do Período Colonial. Devido à falta de médicos na capitania, nem mesmo a instalação dos Hospitais Militares e da Santa Casa de Misericórdia conseguiram amenizar este problema da saúde pública (RIOS, 2009).

Até 1813 não existia registro sobre a existência de médicos no Espírito Santo. A partir de 1823 até 1850, com a fundação da Inspeção de Saúde do Porto do Rio de Janeiro, se processa, no Império do Brasil, um período de descentralização das ações de saúde. O mencionado fato repercutiu de forma desfavorável no Espírito Santo, por se tratar de uma província sem muitos recursos para investimentos nas áreas sociais, muito menos no que diz respeito aos municípios que ficariam com o maior encargo de prover a saúde pública. No Espírito Santo, o primeiro esboço de organização sanitária só vai aparecer a partir de 1924, mesmo assim, com sua atividade máxima concentrada na Capital, que representava na época, um vigésimo da população do estado. Naquele momento, sob o governo de Florentino Avidos, a Delegacia de Higiene então existente, passa a ser denominada de Diretoria Geral de Higiene tendo como Diretor o Dr. Oswaldo Monteiro, que serviu de marco e começa a organizar a questão sanitária estadual de forma efetiva (RIOS, 2009).

No que concerne à problemática da tuberculose no Espírito Santo, essa era uma realidade, aliás, como em todos os estados do Brasil. A cidade de Vitória seria relegada ao título de capital da tuberculose, o que demonstra a gravidade do problema. Nesse contexto, em 1933, surgem os movimentos sociais em defesa da saúde, sendo fundadas a Liga Espírito-Santense contra a Tuberculose e a Liga Espírito-Santense de Proteção e Assistência à Infância. Portanto, o combate contra a tuberculose no Espírito Santo, começa de fato, com a criação da Liga Espírito-Santense contra a Tuberculose (LESCT), em 1933, por iniciativa do médico sanitarista e tisiólogo Jayme de Santos Neves. As atividades dos principais

mentores da Liga se concentravam nas ações desenvolvidas no Dispensário Dr. Antonio Cardoso Fontes (RIOS, 2009).

O Dispensário foi inaugurado em 02 de fevereiro de 1934, com o nome de Dr. Antonio Cardoso Fontes e era financiado pelas doações cedidas pela LESCT e inicialmente funcionou num anexo ao Departamento de Higiene, na Vila Rubim, unido às duas enfermarias para o combate da tuberculose na Santa Casa de Misericórdia de Vitória, a partir de 1934, e posteriormente, com a fundação do Sanatório Getúlio Vargas, em 1942, com a incumbência de tratar os enfermos em local específico e apropriado no tratamento da tuberculose. Na história da tuberculose teve também no Espírito Santo, o Preventório Gustavo Capanema, o qual foi inaugurado em 1939, e ficava situado na Praia da Costa, Vila Velha. Entretanto, os mecanismos para colocar em prática medidas profiláticas de combate à tuberculose e o tratamento de casos descobertos na fase inicial da doença, não obteve resultados eficazes na cura de pacientes, principalmente os que exigiam internações prolongadas tendo assim a necessidade da criação de um sanatório, ocorrendo então, a fundação do Sanatório Getúlio Vargas (SGV), que teve suas instalações iniciadas em 1938 e quatro anos mais tarde, concluídas (RIOS, 2009).



Figura 4 - Dispensário Antonio Cardoso Fontes.



Figura 5 - Preventório Gustavo Capanema situado na Praia da Costa, Vila Velha.

O Sanatório Getúlio Vargas se manteria como principal instituição vinculada à Campanha Nacional Contra a Tuberculose situada no Espírito Santo, até a assinatura do Convênio entre o Governo do Estado e a Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), ocorrida em 1967. Pelo acordo firmado, o Sanatório recebeu a denominação de Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, passando a compor o curso de Medicina da Universidade como Hospital Escola dos universitários (RIOS, 2009).

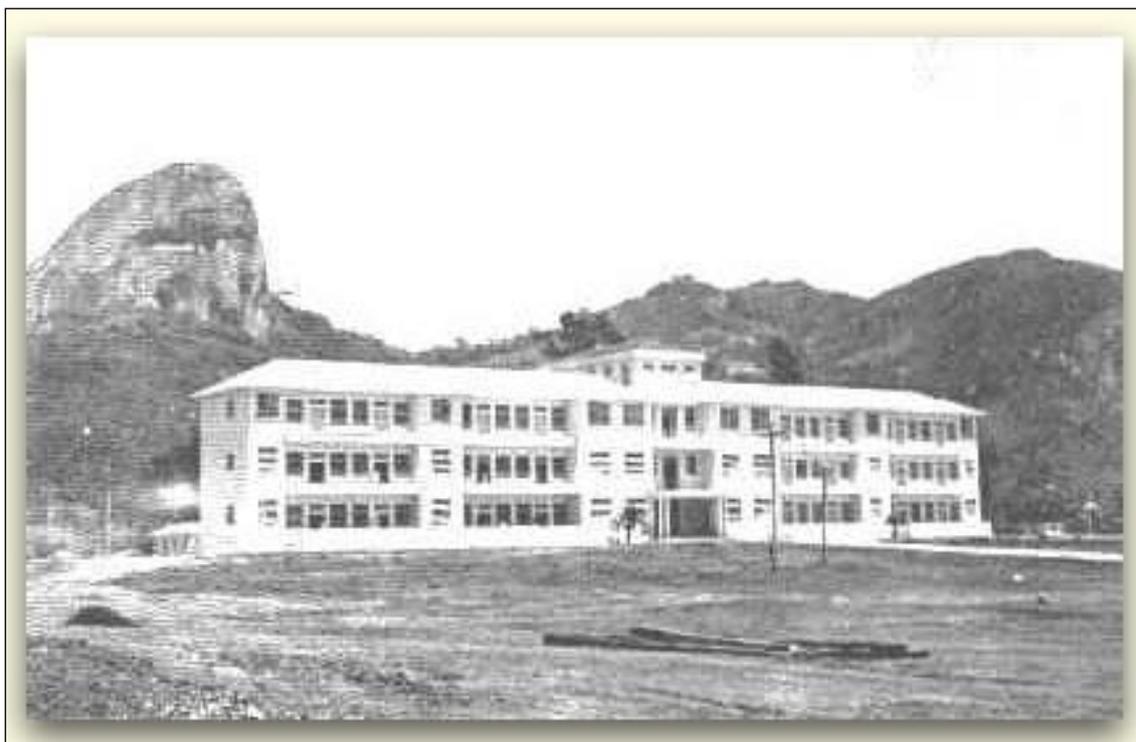


Figura 6 - Foto do Sanatório Getúlio Vargas.

### 3.4 HISTÓRIA DO TRATAMENTO

A tuberculose constitui uma das doenças infecto contagiosas mais antigas, que afeta o homem desde a pré-história. Existem crônicas arqueológicas da doença entre vários povos da antiguidade como nas múmias egípcias onde foram encontradas lesões que sugeriam a doença na coluna espinhal conhecida como mal de Pott, cerca de 5 mil anos antes de Cristo. Várias tentativas de tratamento foram feitas desde a ingestão de preparados exóticos até a utilização de sangrias e a indução de vômitos. Muitos dos portadores da enfermidade eram proibidos de falar ou rir e ficavam acamados sem poder se movimentar. Os pacientes se deslocavam para regiões litorâneas ou montanhosas para se tratar e aqueles que não tinham força para viajar passavam a dormir com travesseiros de folhas de pinheiro. E nos finais

de séc. XIX, os pacientes abastados recebiam cuidados em sanitários que eram como pousadas nas montanhas (DANIEL, 2006).

Considerando que a tuberculose é uma doença infectocontagiosa, a sua disseminação foi rápida nas grandes cidades europeias, durante a urbanização e Revolução industrial no século XIX. O mesmo fato que ocorreu na Europa não foi diferente do Brasil. Nos finais do século XIX, a tuberculose passou a ser relacionada com as condições precárias de vida, isto é, má alimentação e falta de higiene e o seu tratamento baseava-se em alimentação adequada, repouso, clima (frio ou calor) e isolamento. Já o século XX, foi marcado por avanços científicos que questionaram o fator clima na cura da tuberculose e a hereditariedade na etiologia da doença (RIOS, 2009).

Até 1908, a tuberculose era desconhecida na África e no Brasil, e na mesma década, dois grandes cientistas - Albert Calmette e Camille Guérin conseguiram pela primeira vez isolar uma cepa do bacilo da tuberculose com o propósito de produzir culturas vivas atenuadas a serem usadas como vacina BCG para a prevenção da tuberculose. A vacina é denominada de BCG em homenagem aos dois grandes cientistas que a descobriram, e só em 1921 foi aplicada pela primeira vez em crianças. Foi o médico francês Gilbert Sersiron, Secretário Geral da Federação das Associações Francesas Contra a Tuberculose que, em 1902, durante a Conferência Internacional de Tuberculose, em Berlim, Alemanha, propôs a adoção da Cruz de Lorena como insígnia internacional da luta contra a moléstia. Entretanto, somente anos depois, a Cruz foi adotada internacionalmente pelas associações de combate à tuberculose, como a "American Lung Association".



Figura 7 - Logo da American Lung Association usando a Cruz de Lorena.



Figura 8 - Selo natalino, parte da campanha de controle da tuberculose feita em Portugal em 1929.

Nas Américas é do consenso geral de muitos autores de que, foram os europeus que trouxeram a doença durante as suas expedições causando milhares de mortes

nas populações indígenas virgens de contato com o "*Mycobacterium tuberculosis*" (DANIEL, 2006).

A tuberculose é uma das enfermidades mais antigas conhecidas no mundo, mas não é uma doença do passado, mas sim, uma enfermidade que tem ceifado vidas de milhares de pessoas no mundo. Com a introdução da quimioterapia eficaz na década de 40 e subsequentemente de tecnologias inovadoras para a operacionalização dos programas, permitiu-se o controle da tuberculose no mundo desenvolvido (DANIEL, 2006).

A descoberta dos fármacos no combate à tuberculose pode ser associada ao primeiro antibiótico que o homem teve acesso, a penicilina, e foram necessários quinze anos após a importante descoberta de penicilina por Fleming para que Selman Waksman descobrisse, em 1944, a estreptomicina (SM), sendo o primeiro antibiótico capaz de atuar de maneira eficaz no combate à tuberculose (KESHAVJEE, 2012).

Após a descoberta da SM, novos fármacos foram utilizados com sucesso, destacando-se a isoniazida (H) em 1952, a rifampicina (R) em 1965, o etambutol (E) sintetizado em 1960 e empregado somente em 1968 e a pirazinamida (Z) sintetizada em 1936, porém só utilizada em 1970 (KESHAVJEE, 2012).

Na década 1979, os Estados Unidos da América (EUA) apresentaram vários casos de tuberculose e nos meados da década de 80, houve um grande e constante declínio da tuberculose nos países desenvolvidos, em função do desenvolvimento econômico e as melhorias das condições de moradias. Apesar dos avanços verificados no controle da tuberculose nos países desenvolvidos, com o declínio da doença houve uma despreocupação com a doença, o que acabou levando a uma falta de preocupação e de prioridade para os programas de controle da doença que gerou prejuízo no combate da mesma, ocasionando a sua reincidência em 1987, quando houve um aumento de 45% desta, nos Estados Unidos e o mesmo fato aconteceu na Europa ocidental (DANIEL, 2006).

A tuberculose é uma enfermidade que aparece representada de maneira ambígua em diferentes momentos da história. Até meados do século XX, a eficácia do tratamento quimioterápico da tuberculose ainda não era uma realidade, a doença gerava sentimentos diversificados quanto à sua superação representados de variadas formas, tanto em nível individual como coletivo (KESHAVJEE, 2012).

Em 1964, iniciou-se no Brasil o tratamento “Standard”, em caráter experimental composto de três medicamentos: Estreptomina, isoniazida e ácido para-amino salicílico para as pessoas virgens de tratamento e provavelmente sensíveis ao tratamento por um período de 18 meses. Um ano depois, isto é, em 1965, o tratamento foi reduzido para 12 meses após o estudo da União Internacional Contra a Tuberculose (UICT), da qual o Brasil participou (MACIEL, 2012).

Com o decorrer do tempo, em 1979, o Ministério de Saúde padronizou dois esquemas de tratamento: um de primeira linha, para os casos virgens de tratamento ou novos casos, designado de esquema I com a duração de seis meses subdividido em fase intensiva que corresponde ao uso nos dois primeiros meses a três medicamentos (rifampicina, isoniazida e pirazinamida - 2RHZ) e a segunda fase, conhecida com fase de manutenção e que tem a duração de quatro meses, utilizando-se dois medicamentos, a rifampicina e a isoniazida- 4RH. A segunda linha, (o esquema III), com a duração de 12 meses também subdividido em fase intensiva nos três primeiros meses e fase de manutenção nos nove últimos meses (3SZEet/9EEt), indicado para pacientes com falência de esquema I. Para casos de meningoencefalite isolada ou associada a outras formas, foi proposto um esquema especial (esquema II), com 2RHZ/7RH, com duração de nove meses, acrescido de corticoterapia sistêmica por um período de um a quatro meses no início do tratamento. Um retratamento com o mesmo esquema (I) era indicado para casos de retorno positivo após abandono e para os recidivantes após cura que, em 1995, foi reforçado com o acréscimo do etambutol (E), denominado de E-IR (2RHEZ/4RHE). O regime de uso dos medicamentos proposto na época era basicamente ambulatorial e auto-administrado (MACIEL, 2012).

Em 1979 o Brasil foi um dos países pioneiros no tratamento da TB por meio de um programa de saúde pública com a utilização do esquema I, que contemplava três drogas (isoniazida, rifampicina e pirazinamida). Com a alta eficácia do referido

esquema, tornou-se possível reduzir rapidamente a transmissão e assim reduzir a incidência da TB na época (MACIEL, 2012).

Em Agosto de 2009 foi anunciada a modificação do esquema de tratamento de TB através de uma nota técnica do Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério de Saúde (MACIEL, 2012).

Os esquemas terapêuticos e seus respectivos tempos de duração, adotados para o tratamento da TB no Brasil ao longo dos anos, podem ser acompanhados na tabela 1.

Tabela 1 – Esquemas terapêuticos e seus respectivos tempos de duração, adotados para o tratamento da TB no Brasil ao longo dos anos.

Ano	Esquemas Terapêuticos	Duração (meses)
1944	Estreptomicina	24
1952	SH	18
1964*	SHP	18
1965	3SHP/3HP/6H	12
1971	3SHT/HT	12
1979	2HRZ/4HR	6
2009	2RHZE/4RH	6

Estreptomicina (S), Isoniazida (H), Ácido Para-amino salicílico (P), Tiacetazona (T), Pirazinamida (Z), Rifampicina (R) e Etambutol (E).

\* A partir do ano de 1964, a CNCT padronizou os esquemas terapêuticos para o tratamento da tuberculose em todo o Brasil. Fonte: MACIEL, 2012.

### 3.5 RELAÇÃO ENTRE TB E HIV NA HISTÓRIA

Com o surgimento, em 1981, da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), observou-se, tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento, o aumento dos casos de tuberculose em pessoas infectadas pelo vírus HIV, sendo que o impacto foi primeiramente notado nos países africanos abaixo do Saara.

Também em 1985 houve aumento dos casos de tuberculose nos Estados Unidos, tendo como uma das causas a associação com HIV (GARCIA et al, 2000).

A coinfeção TB/HIV constitui, atualmente, um sério problema de saúde pública em muitos países (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2008). A tuberculose pulmonar era utilizada como indicador de desenvolvimento periférico, mas hoje, com a disseminação da pandemia da AIDS, tornou-se a terceira doença oportunista mais frequente em pacientes HIV positivos (JAMAL et al., 2007).

O impacto da epidemia da AIDS sobre a evolução e tendência da tuberculose deve-se ao fato da infecção pelo HIV comprometer o sistema imunológico, favorecendo a multiplicação do bacilo de Koch e o surgimento da doença em decorrência de uma exposição primária e/ou secundária ao bacilo de Koch, ou ainda pela reativação de infecção latente. Devido o incremento da prevalência entre os pacientes com tuberculose em todo o mundo, a infecção pelo HIV passou a ser considerada um dos fatores de risco mais importantes dentre os que determinam o desenvolvimento da tuberculose ativa nos indivíduos portadores da tuberculose (ZUMLA, 2013).

Em 2011, segundo a OMS, 13% dos casos que desenvolveram tuberculose pelo mundo são HIV positivos, sendo que 79% dos casos de TB/HIV são da África. Outro dado importante é que são estimados 0,4 milhões de morte relacionados a co-infecção HIV/TB (WHO, 2012).

O gráfico a seguir mostra números de pacientes com TB que sabem se são portadores ou não de HIV no período compreendido entre 2004 - 2011.

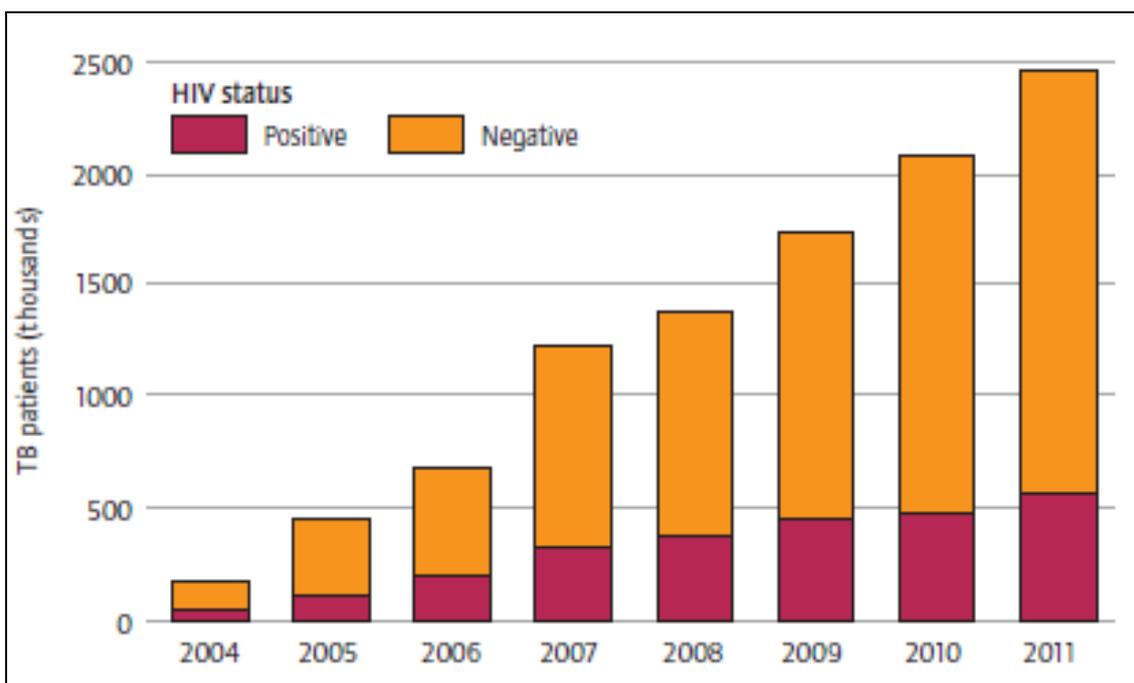


Figura 9 - Fonte: WHO, Sop Tb, 2012

A AIDS está sendo um fator determinante nas mudanças epidemiológicas da tuberculose, modificando o caráter da doença, quando o indivíduo apresenta a co-infecção, geralmente, as características clínicas são incomuns ao paciente tuberculoso e podem causar dificuldades no diagnóstico, retardando o tratamento (Zumla et al.,2013), mudando o parâmetro de uma evolução crônica para aguda, podendo levar os pacientes ao óbito em poucas semanas. A consequência mais alarmante da coinfeção é a capacidade do HIV tornar o paciente tuberculoso multidrogaresistente (KESHAVJEE S 2012).

### 3.6 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE PULMONAR

Segundo dados divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2010 foram diagnosticados e notificados 6,2 milhões de casos de tuberculose no mundo, sendo 5,4 milhões de casos novos, equivalentes a 65% dos casos estimados para o mesmo ano. A Índia e a China representam 40% dos casos notificados e o Brasil

está entre os 22 países que concentram 82% dos casos de tuberculose no mundo (WHO, 2012).

A taxa de incidência no Brasil, em 2001, foi de 42,8 casos para cada grupo de 100mil habitantes e caiu para 36,0 no ano de 2011, o que significa uma queda de 15,9 pontos percentuais na última década (HIJJAR, 2001; ZUMLA, 2013). Embora a região sudeste concentre o maior número de casos de tuberculose, a região norte apresentou as maiores taxas de incidência em todos os anos analisados. Em 2011, os estados do Amazonas (62,6) e Rio de Janeiro (57,6) apresentaram as maiores taxas de incidência do país, enquanto Goiás (13,6) e Distrito Federal (11,1), as menores. Aproximadamente, 66% dos casos de tuberculose notificados são do sexo masculino. Para os homens, a doença é mais frequente na faixa etária entre 25 a 34 anos e a maior taxa de incidência ocorre na faixa entre 45 a 54 anos de idade. Para o sexo feminino, tanto o volume de casos quanto a taxa de incidência são maiores entre os 25 e 34 anos de idade. Embora a taxa de incidência seja pequena nos menores de um ano de idade, ela ainda é maior do que na faixa etária entre um a quatro anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

A taxa de mortalidade no Brasil, em 2001, foi de 3,1 óbitos para cada grupo de 100 mil habitantes e foi reduzida para 2,4 em 2010. Uma queda de 22,6% nos últimos 10 anos. Embora a região sudeste concentre o maior número de óbitos por tuberculose, a região nordeste apresentou as maiores taxas de mortalidade em todos os anos analisados. Em 2010, os estados do Rio de Janeiro (5,6) e de Pernambuco (4,0) apresentaram as maiores taxas de mortalidade do país, enquanto Goiás (0,8) e Distrito Federal (0,5), as menores (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

À medida que a tuberculose diminui na população em geral, em alguns segmentos ela se distribui de forma cada vez menos uniforme e mais concentrada. Estratégias específicas devem ser desenvolvidas para o controle da tuberculose entre alguns grupos populacionais que vivem em condições desfavoráveis de moradia e alimentação, em conglomerados humanos, e entre pessoas com sistema imune deficiente e dificuldades de acesso aos serviços de saúde (WHO, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; HIJJAR, 2001).

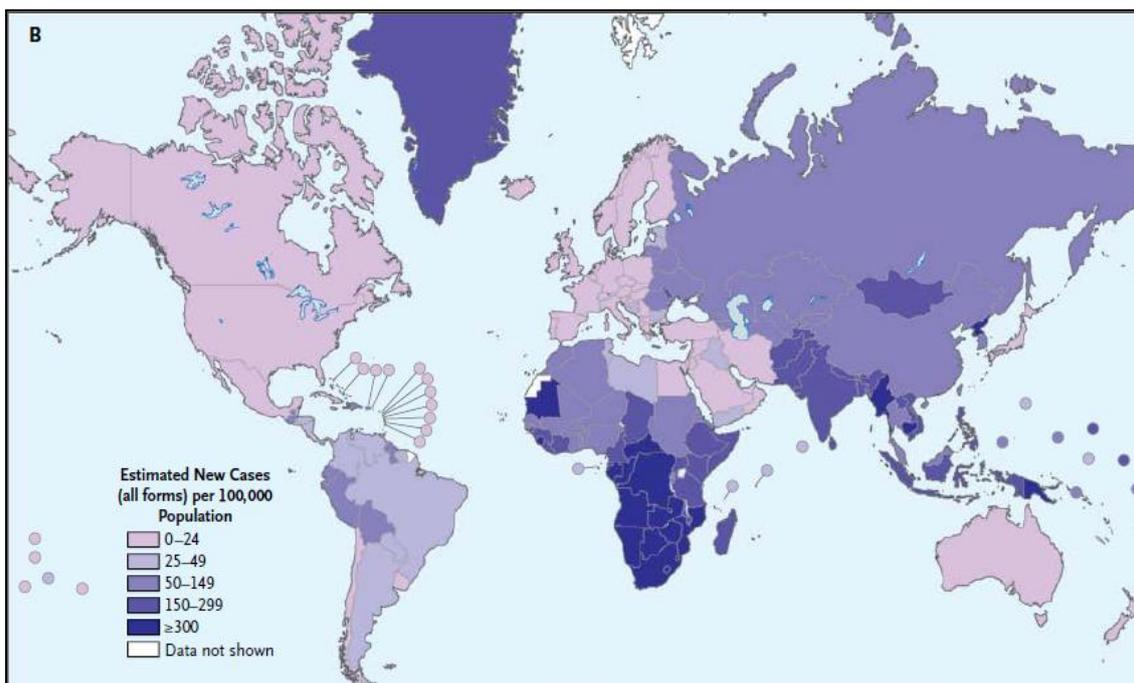


Figura 10 - Estimativa da Incidência Global de tuberculose para 2011. Fonte: WHO: STOP TB, 2012

### 3.7 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR

Diagnosticar e tratar correta e prontamente os casos de TB pulmonar são as principais medidas para o controle da doença. Esforços devem ser realizados no sentido de encontrar precocemente o paciente e oferecer o tratamento adequado, interrompendo a cadeia de transmissão da doença. A tuberculose, doença causada pelo *M tuberculosis*, pode acometer uma série de órgãos e/ou sistemas. A apresentação da TB na forma pulmonar, além de ser mais frequente, é também a mais relevante para a saúde pública, pois é a forma pulmonar, especialmente a bacilífera, a responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença.

#### 3.7.1 NOTIFICAÇÃO

“Caso de tuberculose” é todo indivíduo com diagnóstico de tuberculose confirmado por baciloscopia (ou cultura) e aquele em que o médico, com base nos dados clínico-epidemiológicos e no resultado de exames complementares, confirma o diagnóstico da doença. Quando o doente com tuberculose nunca usou, ou usou por menos de um mês, drogas antituberculosas, é denominado “caso novo”. Os serviços de saúde, sejam públicos ou privados, são os locais ideais para se organizar a procura de casos. Nestas instituições como postos, centro de saúde, ambulatórios e hospitais, a realização de busca ativa de sintomáticos respiratórios deve ser uma atitude permanente de todos os membros da área da saúde. Ao confirmar o diagnóstico, a equipe de saúde deve notificar a Secretaria Municipal e Estadual de saúde. Esta, por sua vez, reporta-se ao Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

### 3.7.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A busca ativa de sintomático respiratório é a principal estratégia para o controle da TB, uma vez que permite a detecção precoce das formas pulmonares. Não raramente, a tuberculose pode apresentar-se sob diferentes apresentações clínicas, e que podem estar relacionadas com o órgão acometido. Dessa forma, outros sinais e sintomas, além da tosse, podem ocorrer e devem ser valorizados na investigação diagnóstica individualizada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A tuberculose pulmonar pode se apresentar sob a forma primária, pós-primária (ou secundária) ou miliar. Os sintomas clássicos da TB pulmonar são: tosse persistente, produtiva ou não (com muco e eventualmente sangue), febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

TB pulmonar primária - É mais comum em crianças e clinicamente apresenta-se, na maior parte das vezes, de forma insidiosa. O paciente se apresenta irritadiço, com

febre baixa, sudorese noturna, inapetência e os exames físicos podem ser inexpressivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

TB pulmonar pós-primária - Pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum no adolescente e adulto jovem. Tem como característica principal a tosse, seca ou produtiva. A expectoração pode ser purulenta ou mucóide, com ou sem sangue. A febre vespertina, sem calafrios, não costuma ultrapassar os 38,5<sup>o</sup> C. A sudorese noturna e a anorexia são comuns. O exame físico geralmente mostra “fácies” de doença crônica e emagrecimento, embora indivíduos com bom estado geral e sem perda do apetite também possam ter TB pulmonar. A ausculta pulmonar pode apresentar diminuição do murmúrio vesicular, sopro anfórico ou mesmo ser normal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

TB miliar – A denominação é vinculada ao aspecto radiológico pulmonar. É uma forma grave da doença e ocorre em 1% dos casos de TB em pacientes HIV soronegativos, e em até 10% dos casos em pacientes HIV soropositivos, em fase avançada de imunossupressão. A apresentação clínica clássica é a aguda, mais comum em crianças e adultos jovens. Os sintomas são febre, astenia e emagrecimento que, em associação com tosse, ocorrem em 80% dos casos. O exame físico mostra hepatomegalia (35% dos casos), alterações do sistema nervoso central (30% dos casos) e alterações cutâneas do tipo eritemato-máculo-papulo-vesiculosas (ROBERTS. 2003).

### 3.7.3 DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DA TUBERCULOSE PULMONAR

A radiografia de tórax é um exame auxiliar no diagnóstico de tuberculose, justificando-se a sua solicitação nos casos suspeitos. Diferentes achados radiológicos apontam para suspeita de doença em atividade ou doença no passado, além do tipo, extensão do comprometimento pulmonar e também permite a diferenciação de imagens sugestivas de tuberculose ou de outra doença, porém é indispensável submeter os pacientes com imagens suspeitas ao exame bacteriológico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Em suspeitos radiológicos de tuberculose pulmonar com baciloscopia direta negativa, deve-se afastar a possibilidade de outras doenças, recomendando-se, ainda, a cultura para micobactéria. O estudo radiológico tem, ainda, importante papel na diferenciação de formas de tuberculose de apresentação atípica e no diagnóstico de outras pneumopatias no paciente portador de HIV/AIDS ou de outras situações de imunodepressão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

O exame radiológico, em pacientes com baciloscopia positiva, tem como função principal a exclusão de doença pulmonar associada (Ex: câncer de pulmão em fumantes com alta carga tabágica com idade superior a 40 anos), que necessite de tratamento concomitante, além de permitir avaliação da evolução radiológica dos pacientes, sobretudo naqueles que não respondem ao tratamento antiTB (ZUMLA, 2013).

### 3.7.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA TUBERCULOSE PULMONAR

#### 3.7.4.1 Bacteriológico

A pesquisa bacteriológica é método de importância fundamental em adultos, tanto para o diagnóstico como para o controle de tratamento, e será usado na ordem de prioridade abaixo detalhada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011):

- 1) Exame microscópico direto corado pelo método de Ziehl - Neelsen - baciloscopia direta

A baciloscopia de escarro deve ser realizada em, no mínimo, duas amostras: uma, por ocasião da primeira consulta, e outra, independentemente do resultado da primeira, na manhã do dia seguinte, preferencialmente ao despertar. Nos casos em que há indícios clínicos e radiológicos de suspeita de TB e as duas amostras de diagnóstico apresentem resultado negativo, podem ser solicitadas amostras

adicionais. A presença de bacilos álcool ácidos resistentes (BAAR) é feita na forma de leitura de lâmina, podendo o resultado ser: + (uma cruz), ++ (duas cruzes), +++ (três cruzes) e negativo.

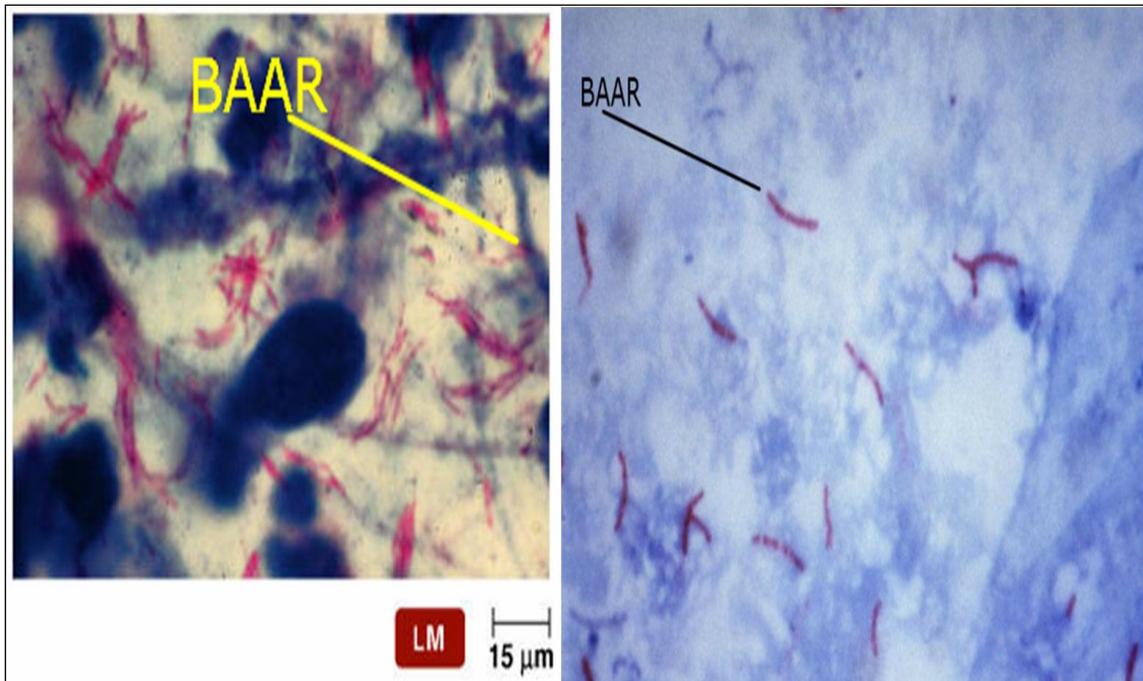


Figura 11 - *Micobactérias* coradas em vermelho pela coloração Ziehl - Neelsen, sendo a foto da esquerda a *Mycobacterium leprae* e a foto da direita a *M.tuberculosis complex*.

2) A cultura para *micobactéria* no meio *Lowenstein-Jensen* é indicada nos seguintes casos:

- Suspeita clínica e/ou radiológica de TB com baciloscopia repetidamente negativa;
- Suspeitos de TB com amostras paucibacilares (poucos bacilos);
- Suspeitos de TB com dificuldades de obtenção da amostra (por exemplo, crianças);
- Suspeitos de TB extrapulmonar;
- Casos suspeitos de infecções causadas por *Mycobacterium* de Crescimento Rápido (MCR);

3) Cultura com identificação e teste de sensibilidade, independentemente do resultado da baciloscopia está indicada nos seguintes casos:

- Contatos de casos de tuberculose resistente;
- Pacientes com antecedentes de tratamento prévio independentemente do tempo decorrido;
- Pacientes imunodeprimidos, principalmente portadores de HIV;
- Paciente com baciloscopia positiva no final do 2º mês de tratamento;
- Falência ao tratamento antiTB .
- Em investigação de populações com maior risco de albergarem cepa de *M.tuberculosis* resistente (profissionais de saúde, população de rua, privados de liberdade, pacientes internados em hospitais que não adotam medidas de biossegurança e instituições de longa permanência) ou com difícil abordagem subsequente (indígenas).

A técnica do escarro induzido, utilizando nebulizador ultrassônico e solução salina hipertônica (5ml de NaCl 3 a 5%), pode ser usada em pacientes com forte suspeita de tuberculose pulmonar e sem adequado material proveniente da árvore brônquica, tanto para a baciloscopia direta como para a cultura (MINISTÉRIO DA SAÚDE, MANUAL ANVISA, 2011).

### 3.7.5 PROVA TUBERCULÍNICA

A prova tuberculínica (*teste de Mantoux*), também chamada de PPD ou PT, identifica os indivíduos infectados pelo Bacilo de Koch, seja infecção latente ou infecção-doença (tuberculose). Pessoas infectadas pelo Bacilo de Koch desenvolvem uma memória imunológica. A partir desse momento, ao injetarmos o PPD na derme do paciente, surge uma lesão endurecida e eritematosa cerca de 48-72 horas após a injeção.

## Indicações

- Na investigação de infecção latente no adulto;
- Na investigação de infecção latente e de TB doença em crianças;

Indivíduos com PT documentada e resultado igual ou superior a 10 mm não devem ser retestados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).



Figura 12 - Realização da prova Tuberculínica.

### 3.7.6 OUTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Além dos exames complementares recomendados no diagnóstico de TB e TB resistente pelo Ministério da Saúde, outros testes de imagem, fenotípicos, imunossorológicos ou moleculares têm sido descritos na literatura.

Embora a OMS recomende o uso do meio líquido para diagnóstico da TB e da TB resistente e testes moleculares para o diagnóstico de TB resistente, ela reconhece

que a incorporação de inovações tecnológicas na rotina clínica depende de cada país e estimula a realização de estudos de custo-efetividade e de custo-benefício para avaliar o impacto no sistema de saúde em que será utilizado. Até o momento, nenhum teste imunossorológico está recomendado para diagnóstico de TB ativa ou TB latente em razão de sua baixa *performance* em países de elevada carga de TB. Do mesmo modo, não está recomendado o uso de testes fenotípicos e moleculares *in house* para o diagnóstico de TB na prática clínica. Estes testes, desenvolvidos em laboratórios de pesquisa, apesar de apresentarem bons resultados de acurácia (sensibilidade e especificidade) nos locais em que foram desenvolvidos, não foram validados em outros cenários clínicos epidemiológicos e laboratoriais, além de usualmente apresentarem baixa reprodutibilidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; WHO, 2012).

### 3.7.7 NOVAS TECNOLOGIAS PROMISSORAS

- Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), ressonância magnética (RM) e tomografia com emissão de pósitrons (PET);
- Testes Fenotípicos;
- Detecção de consumo de O<sub>2</sub>;
- Detecção do fator corda;
- Detecção de TB resistente MGIT960®;
- MB/BacT®;
- Versatrek®;
- ETEST® (AB BIODISK, Solna, Suécia);
- Testes colorimétricos;
- Testes imunossorológicos;
- Testes imunológicos - Ensaio para detecção de gama interferon (IGRAs);
- Adenosinadeaminase (ADA);
- Amplificação de bacteriófagos;
- Testes moleculares;
- Testes moleculares para identificação da espécie *M. tuberculosis*;
- Testes moleculares para o diagnóstico de TB multirresistente;

- Técnicas de PCR em tempo real;
- Testes moleculares para uso na Rede Primária de Saúde (point of care);
- Teste Xpert™/MTB - Rif (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; OMS, 2012; ZUMLA, 2013)

## 4 TRATAMENTO ATUAL

A tuberculose é uma doença curável em praticamente 100% dos casos novos, sensíveis aos medicamentos anti-TB, desde que obedecidos os princípios básicos da terapia medicamentosa e a adequada operacionalização do tratamento. A associação medicamentosa adequada, as doses corretas e o tratamento por tempo suficiente são os princípios básicos para a adequada recuperação evitando a persistência bacteriana e o desenvolvimento de resistência aos fármacos, assegurando, assim, a cura do paciente (WHO, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; OMS, 2006).

O tratamento dos bacilíferos é a atividade prioritária de controle da tuberculose, uma vez que permite interromper a cadeia de transmissão. Todos os casos com baciloscopia negativa e suspeita clínica e/ou radiológica de TB devem ter cultura solicitada e serem encaminhados para elucidação diagnóstica em uma referência. O tratamento para caso suspeito de tuberculose sem comprovação bacteriológica pode ser iniciado por diagnóstico de probabilidade após tentativa de tratamento inespecífico, com antimicrobiano de largo espectro (evitar uso de fluoroquinolonas em suspeita de TB por seu potencial uso em tratamentos especiais), sem melhora dos sintomas e criteriosa avaliação clínica. Uma vez iniciado o tratamento, ele não deve ser interrompido, salvo após uma rigorosa revisão clínica e laboratorial que determine mudanças de diagnóstico (WHO, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; OMS, 2006).

Levando-se em consideração o comportamento metabólico e a localização do bacilo, o esquema terapêutico antituberculose deve atender a três grandes objetivos:

1. Ter atividade bactericida precoce;

2. Ser capaz de prevenir a emergência de bacilos resistentes e;
3. Ter atividade esterilizante.

#### 1) Atividade bactericida precoce

É a capacidade de matar o maior número de bacilos o mais rapidamente possível, diminuindo a infectividade do caso-índice no início do tratamento. Em geral, após duas a três semanas de tratamento com esquema antiTB que inclua fármacos com atividade bactericida precoce, a maior parte dos doentes deixa de ser bacilífero (ter baciloscopia direta de escarro positiva), diminuindo assim a possibilidade de transmissão da doença. Os medicamentos com maior atividade bactericida precoce são a isoniazida, estreptomicina e rifampicina (KESHAVJEE, 2012).

#### 2) Prevenção a emergência de resistência

O único mecanismo pelo qual emerge a resistência *micobacteriana* em um indivíduo portador de TB é por meio da seleção de bacilos mutantes primariamente resistentes em uma população selvagem. Assim, a forma de se evitar a seleção de bacilos resistentes é a utilização de esquemas terapêuticos com diferentes fármacos antiTB simultaneamente, uma vez que bacilos naturalmente resistentes a um medicamento podem ser sensíveis a outro (KESHAVJEE, 2012).

#### 3) Atividade esterilizante

Atividade esterilizante é a capacidade de eliminar virtualmente todos os bacilos de uma lesão. A adequada esterilização de uma lesão é que impede a recidiva da tuberculose após o tratamento. Pacientes cuja lesão não estava esterilizada ao final do tratamento são os pacientes que têm recidiva da doença. Os fármacos antituberculose de primeira linha associados possuem as propriedades relacionadas anteriormente para o sucesso de um bom esquema terapêutico. A isoniazida e a rifampicina são os medicamentos de maior poder bactericida, sendo ativas em todas as populações bacilares sensíveis, quer intracavitárias, nos granulomas ou intracelulares. A rifampicina é o medicamento com maior poder esterilizante. A

pirazinamida e a estreptomicina também são bactericidas contra algumas populações de bacilos. A pirazinamida é ativa apenas em meio ácido (intracelular ou no interior dos granulomas); a estreptomicina é bactericida contra os bacilos de multiplicação rápida (localizados no interior das cavidades pulmonares). O etambutol é bacteriostático, e é utilizado em associação com medicamentos mais potentes para prevenir a emergência de bacilos resistentes (WHO,2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; OMS, 2006).

#### 4.1 REGIMES DE TRATAMENTO

O tratamento será desenvolvido sob regime ambulatorial, diretamente observado. A hospitalização é recomendada em casos especiais e de acordo com as seguintes prioridades:

- Meningoencefalite tuberculosa;
- Intolerância aos medicamentos antiTB incontrolável em ambulatório;
- Estado geral que não permita tratamento em ambulatório;
- Intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas relacionadas ou não à TB que necessitem de tratamento e/ou procedimento em unidade hospitalar;
- Casos em situação de vulnerabilidade social, como ausência de residência fixa ou grupos com maior possibilidade de abandono, especialmente se for um caso de retratamento, falência ou multirresistência. O período de internação deve ser reduzido ao mínimo possível, se limitando ao tempo suficiente para atender às razões que determinaram sua indicação. As orientações de biossegurança devem ser observadas (WHO,2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; OMS, 2006).

#### 4.2 ESQUEMAS DE TRATAMENTO

Em 2009, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose, juntamente com o seu Comitê Técnico Assessor, reviu o sistema de tratamento da TB no Brasil. Baseado nos resultados preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência aos medicamentos antiTB, que mostrou aumento da resistência primária à isoniazida (de 4,4 para 6,0%), introduz o etambutol como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento (dois primeiros meses) do esquema básico. A apresentação farmacológica deste esquema passa a ser em comprimidos de doses fixas combinadas dos quatro medicamentos (RHZE), nas seguintes dosagens: R 150 mg, H 75 mg, Z 400 mg e E 275 mg. Essa recomendação e apresentação farmacológica são as preconizadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e utilizadas na maioria dos países, para adultos e adolescentes. Para as crianças (abaixo de 10 anos), permanece a recomendação do esquema RHZ (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Outras mudanças no sistema de tratamento da tuberculose são a extinção do esquema I reforçado e do esquema III. Para todos os casos de retratamento será solicitada cultura, identificação e teste de sensibilidade, iniciando-se o tratamento com o esquema básico, até o resultado desses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Os casos que evoluem para falência do tratamento devem ser criteriosamente avaliados quanto ao histórico terapêutico, adesão aos tratamentos anteriores e comprovação de resistência aos medicamentos. Tais casos receberão o esquema padronizado para multirresistência ou esquemas especiais individualizados segundo a combinação de resistências apresentadas pelo teste de sensibilidade (KESHAVJEE, 2012).

Em todos os esquemas, a medicação é de uso diário e deverá ser administrada em uma única dose. Atenção especial deve ser dada ao tratamento dos grupos considerados de alto risco para toxicidade, constituído por pessoas com mais de 60 anos, em mau estado geral, alcoolistas, infectadas por HIV, em uso concomitante de medicamentos anticonvulsivantes e pessoas que manifestem alterações hepáticas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A rifampicina interfere na ação dos contraceptivos orais, devendo, as mulheres, em uso desse medicamento, receberem orientação para utilizar outros métodos anticoncepcionais. Em crianças menores de cinco anos, que apresentem dificuldade

para ingerir os comprimidos, recomenda-se o uso dos medicamentos em forma de xarope ou suspensão. O paciente que retorna ao sistema após abandono deve ter sua doença confirmada por nova investigação diagnóstica por baciloscopia, devendo ser solicitada cultura, identificação e teste de sensibilidade, antes da reintrodução do tratamento antiTB básico. Falência - Persistência da positividade do escarro ao final do tratamento. São também classificados como caso de falência os casos em que, no início do tratamento, são fortemente positivos (++ ou +++) e mantêm essa situação até o 4º mês, ou aqueles com positividade inicial seguida de negatificação, e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do 4º mês de tratamento (WHO,2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; OMS, 2006).

#### I- Esquema básico para adultos e adolescentes (EB) (2RHZE/4RH)

##### Indicação:

- Casos novos adultos e adolescentes (> 10 anos), de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto a forma meningoencefálica), infectados ou não por HIV;
- Retratamento: recidiva (independentemente do tempo decorrido do primeiro episódio) ou retorno após abandono com doença ativa em adultos e adolescentes (> 10 anos) - (exceto a forma meningoencefálica).

#### II- Esquema básico 2RHZ/4RH para criança (EB) (2RHZ /4RH).

##### Indicação:

- Casos novos de crianças (<10 anos), de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto a forma meningoencefálica), infectados ou não pelo HIV;
- Retratamento: recidiva (independentemente do tempo decorrido do primeiro episódio) ou retorno após abandono com doença ativa em crianças (<10 anos) – (exceto a forma meningoencefálica).

III- Esquema para a forma meningoencefálica da tuberculose em adultos e adolescentes (EM), 2RHZE/7RH.

Indicação:

- Casos de TB na forma meningoencefálica em casos novos ou retratamento em adultos e adolescentes (>10 anos).

IV- Esquema para a forma meningoencefálica da tuberculose em criança

Utilizar o esquema básico para crianças, prolongando-se a fase de manutenção.

### 4.3 REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas podem ser divididas em dois grandes grupos: (1) reações adversas menores, em que normalmente não é necessária a suspensão do medicamento antiTB; (2) reações adversas maiores, que normalmente causam a suspensão do tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A maioria dos pacientes completa o tratamento sem qualquer reação adversa relevante. Nesses casos, não há a necessidade de interrupção ou substituição do Esquema Básico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Reações adversas “maiores” que determinaram alteração definitiva no esquema terapêutico variam de 3% a 8%. Os fatores de risco mais referidos para o desenvolvimento de tais efeitos são (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011):

- Idade (a partir da quarta década);
- Dependência química ao álcool (ingestão diária de álcool > 80 g);
- Desnutrição (perda de mais de 15% do peso corporal);
- História de doença hepática prévia;
- Coinfecção pelo vírus HIV, em fase avançada de imunossupressão

As reações adversas mais frequentes ao esquema 1 com RHZ, utilizado por muitos anos no Brasil, são: mudança da coloração da urina (ocorre universalmente), intolerância gástrica (40%), alterações cutâneas (20%), icterícia (15%) e dores articulares (4%). Deve ser ressaltado que quando a reação adversa corresponde a uma reação de hipersensibilidade grave como, por exemplo, plaquetopenia, anemia hemolítica, insuficiência renal etc., o medicamento suspeito não pode ser reiniciado após a suspensão, pois na reintrodução a reação adversa é ainda mais grave (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

#### 4.4 CONDIÇÕES ESPECIAIS

##### 1-Gestante

A prevenção da tuberculose congênita é realizada pelo diagnóstico precoce e a administração oportuna do tratamento da TB na mãe grávida, para diminuir o risco de transmissão ao feto e recém-nato, bem como aos adultos que coabitam a mesma residência diminuindo assim o risco de transmissão pós-natal. Não há contra-indicações à amamentação, desde que a mãe não seja portadora de mastite tuberculosa. É recomendável, entretanto, que faça uso de máscara cirúrgica ao amamentar e cuidar da criança. Gestantes e lactantes devem utilizar os esquemas preconizados acima, mas especial atenção devem receber no monitoramento de efeitos adversos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

##### 2-Hepatopatias

Os medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose apresentam interações entre si, e com outros fármacos, o que aumenta o risco de hepatotoxicidade. Em pequeno percentual dos pacientes, observa-se, nos dois primeiros meses de tratamento, elevação assintomática dos níveis séricos das enzimas hepáticas, seguida de normalização espontânea, sem qualquer manifestação clínica e sem necessidade de interrupção ou alteração do esquema terapêutico. É importante considerar o peso do paciente quando na prescrição da dose do medicamento. O

tratamento só deverá ser interrompido quando os valores das enzimas atingirem três vezes o valor normal, com início de sintomas, ou logo que a icterícia se manifeste, encaminhando o doente a uma unidade de referência secundária para acompanhamento clínico e laboratorial, além da adequação do tratamento, caso seja necessário. Se, após a interrupção do tratamento, houver redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas e resolução dos sintomas, indica-se a reintrodução do Esquema Básico, da seguinte maneira: rifampicina + etambutol, seguida pela isoniazida, e por último, a pirazinamida, com intervalo de três a sete dias entre elas. A reintrodução de cada medicamento deverá ser precedida da análise da função hepática. O tempo de tratamento será considerado a partir da data em que foi possível retomar o esquema terapêutico completo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Conduta frente a hepatopatias:

A) TGO/TGP > 3 x LSN: 2 SRE / 7RE; 2 SHE / 10 HE ou 3 SEO / 9 EO

B) Sem cirrose e TGO/TGP < 3 x LSN: Esquema Básico

C) Com doença hepática prévia e cirrose: 3 SEO / 9 EO

- No impedimento do uso de R ou H, o esquema com o derivado quinolônico pode ser uma alternativa;

- A ofloxacina pode ser substituída pela levofloxacina.

### 3-Nefropata

Nos pacientes nefropatas é necessário conhecer o *clearance* de creatinina antes de iniciar o esquema terapêutico, para que seja realizado o ajuste das doses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

### 4-Tuberculose e HIV

O advento da epidemia do HIV/AIDS nos países endêmicos para tuberculose tem acarretado aumento significativo de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa e formas extrapulmonares. Embora sejam menos infectantes que os pacientes com baciloscopia positiva, estes pacientes, em geral, são mais imunocomprometidos,

apresentam mais reações adversas aos medicamentos e têm maiores taxas de mortalidade agravadas pelo diagnóstico tardio destas formas. É frequente a descoberta da soro positividade para HIV durante o diagnóstico de tuberculose. Estima-se no Brasil que, embora a oferta de testagem seja de aproximadamente 70%, apenas cerca de 50% têm acesso ao seu resultado em momento oportuno, com uma prevalência de positividade de 15% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Além disso, a tuberculose é a maior causa de morte entre pessoas que vivem com HIV, sendo a taxa de óbito na coinfeção de 20%. Portanto, o controle da coinfeção TB/HIV exige a implantação de um programa que permita reduzir a carga de ambas as doenças e que seja baseado numa rede de atenção integral, ágil e resolutiva (ZUMLA, 2013).

Em pacientes HIV positivos, a apresentação clínica da tuberculose é influenciada pelo grau de imunossupressão e de maneira geral, a investigação diagnóstica da tuberculose na coinfeção é semelhante à investigação na população geral. Devido à maior frequência de formas extrapulmonares e disseminadas em pessoas infectadas pelo HIV, a investigação adequada requer uma estrutura diagnóstica que envolve a realização de procedimentos invasivos para coleta de espécimes clínicos como líquido pleural, líquido ou biópsia de órgãos sólidos (como por exemplo, de linfonodos e pleura) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

O diagnóstico laboratorial é ainda mais importante na coinfeção para confirmar a presença de TB ativa, realizar o diagnóstico diferencial com outros agravos e conhecer o perfil de sensibilidade aos medicamentos para TB. A coleta de escarro para baciloscopia, cultura, identificação da espécie e realização de Teste de Sensibilidade (TS) deve ser insistentemente realizada como rotina de investigação de casos suspeitos de TB, utilizando, quando necessário, o escarro induzido ou broncoscopia. A cultura de outras secreções (formas extrapulmonares), as hemoculturas para microbactérias e fungos, bem como a punção aspirativa e a biópsia de medula óssea, devem ser realizadas como parte da rotina de investigação, principalmente nos casos de TB disseminada. Independentemente da hipótese diagnóstica, sempre que forem realizadas biópsias de tecido, devem ser feitos exame direto do fragmento, cultivo para bactérias, fungos e micobactérias, bem como exame histopatológico para estabelecer o diagnóstico de certeza, com

achados histopatológicos que variam desde uma inflamação granulomatosa típica até granulomas frouxos ou ausentes de acordo com a progressão da imunodeficiência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Não é incomum a presença concomitante de outra condição definidora de AIDS, o que justifica a insistência para identificar o *M. tuberculosis* e excluir outros diagnósticos. Nas formas pulmonares em pacientes com linfócitos CD4+ > 350 cél/mm<sup>3</sup> a apresentação clínica é semelhante a pacientes não infectados, sendo a tuberculose frequentemente delimitada aos pulmões e radiografia de tórax com infiltrado em lobos superiores com ou sem cavitação ou derrame pleural, que pode ser mensurado pela ultrassonografia de tórax. Pacientes infectados pelo HIV com tuberculose pulmonar tendem a apresentar mais comumente perda de peso e febre e menos tosse e hemoptise quando comparados com pacientes não infectados pelo HIV2 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Apresentação pulmonar atípica é frequente na coinfeção e é um sinal sugestivo de imunodeficiência avançada, sendo comum a presença apenas de infiltrado em segmento(s) inferior(es) e/ou linfadenomegalias no hilo pulmonar. Nesse caso, as lesões podem ser mais bem definidas pela tomografia computadorizada de alta resolução (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

No caso das formas extrapulmonares os exames de imagem, tais como ultrassonografia e tomografia computadorizada, podem contribuir para a identificação de hepatomegalia, esplenomegalia ou linfadenomegalias abdominais, orientando a coleta de materiais e fortalecendo o diagnóstico de TB disseminada. Nos pacientes que já iniciaram TARV, o diagnóstico de TB pode ser evidenciado pela síndrome da reconstituição imune e inclui febre, perda de peso e sinais de intensa reação inflamatória local tais como linfadenite, consolidação pulmonar, infiltrados e nódulos. É sempre necessário realizar o diagnóstico diferencial com outras doenças oportunistas, tais como linfomas, micobacterioses atípicas e micoses (como histoplasmose e criptococose) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

O tratamento da tuberculose em pessoas infectadas pelo HIV segue as mesmas recomendações para os não infectados tanto nos esquemas quanto na duração total do tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Os efeitos adversos e hipersensibilidades também devem ser tratados da mesma forma, porém, o uso concomitante de vitamina B6 na dose de 40 mg/dia é recomendado pelo maior risco de neuropatia periférica principalmente quando outros fármacos neurotóxicos são prescritos para compor o TARV. A descoberta da soro positividade é muito comum durante o diagnóstico de tuberculose e, na grande maioria dos casos, é necessário começar o tratamento antirretroviral. A decisão terapêutica mais complexa é quando iniciá-lo. Se por um lado, o TARV resulta numa redução da letalidade, seu início precoce durante o tratamento da tuberculose aumenta o risco de eventos adversos relacionados às drogas anti-TB e anti-HIV e de reações paradoxais. A pronta solicitação do teste anti-HIV e a agilidade de seu resultado em pacientes com tuberculose é fundamental para o correto manuseio do tratamento da coinfeção TB/HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A tuberculose, assim como outras infecções, incluindo as não oportunistas e as imunizações, levam à elevação transitória da carga viral e diminuição da contagem de linfócitos T CD4+ (transativação heteróloga), diminuição essa que pode também ocorrer por ação direta do *M. tuberculosis*. Estas alterações dificultam a interpretação destes parâmetros, (principalmente da carga viral) como marcadores para indicar o início do esquema antirretroviral. Preconiza-se a realização da contagem de linfócitos T CD4+ antes do início de TARV se possível em torno do 15º dia do tratamento da tuberculose quando o efeito da transativação heteróloga é menos evidente, independente da apresentação clínica da TB. Na tuberculose ativa, independente da forma, é indicado o início da TARV independente do resultado da contagem de linfócitos T CD4+ devido à grande probabilidade do TARV estar indicado e ao elevado risco de óbito nos três primeiros meses de tratamento da TB. Na Tuberculose Pulmonar Cavitária, a realização da contagem de linfócitos T CD4+ pode ser realizada após os primeiros 30 dias uma vez que as formas típicas de TB, em geral, estão associadas com uma imunidade mais preservada e que podem aguardar um período mais longo para começar o TARV (Programa Nacional de DST e AIDS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008b).

Como os ARV e os medicamentos para TB têm reconhecida toxicidade e exigências de adesão, o início concomitante dos dois esquemas aumenta o risco de intolerância medicamentosa, sobreposição/potencialização de eventos adversos (aumentando

assim a dificuldade de se identificar qual fármaco está associado a uma possível toxicidade), o que leva na maioria das vezes, à interrupção de todo o esquema. De forma geral, recomenda-se iniciar a TARV (nas pessoas com indicação), em torno de 30 dias após o início do tratamento para tuberculose. O início mais tardio está associado à maior letalidade por TB ou HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A rifampicina deve preferencialmente fazer parte do esquema de tratamento da TB, já que esquemas sem esse fármaco têm menor eficácia terapêutica, resultam em retardo na negatificação da baciloscopia, prolongam a duração da terapia, e têm maiores taxas de recidiva, falência e de letalidade, além de, em alguns casos, necessitarem de administração injetável como é o caso dos aminoglicosídeos (ZUMLA, 2013).

#### 4.5 NOVOS FÁRMACOS ANTI – TUBERCULOSE

Já existem cinco novas classes de fármacos anti-TB, com sete drogas em estudo, algumas já conhecidas e outras inteiramente novas. Essas drogas são: (1) Bedaquilina - que inclusive acabou de receber uma "aprovação acelerada" do FDA para ser usada em ensaios clínicos de Tuberculose MDR; (2) Delamanid, (3) PA-824; (4) Linezolida, (5) Sutezzolida, (6) AZD 5847, (7)BSQ 109 (ZUMLA, 2013).

#### 4.6 NOVAS VACINAS ANTI-TUBERCULOSE

Atualmente, existem cerca de 30 novos tipos de vacina contra Tuberculose, além da tradicional BCG, que é a única oficialmente autorizada para uso em recém-natos (ZUMLA, 2013) - (exceto naqueles infectados pelo HIV, em que há risco de doença disseminada pela próprio Bacilo contido na vacina) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Dessas novas vacinas, 12 já entraram na fase de ensaios clínicos, mas até o momento, nenhuma substituiu a BCG ou demonstrou benefícios inquestionáveis como "reforço" da BCG na vida adulta. Vale lembrar que a BCG previne

principalmente as formas mais graves de tuberculose em crianças pequenas (tuberculose miliar e meningoencefalite) (ZUMLA, 2013).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Têm-se registros da presença da tuberculose desde a antiguidade, entretanto, foi com o crescimento dos grandes centros urbanos e com a industrialização que essa doença alastrou-se no meio da população. A tísica desenvolveu-se e propagou-se junto ao seio da população, sem distinção de classe econômica ou etnia, apesar daqueles com as piores condições de vida serem os mais afetados.

Principalmente em núcleos urbanos, local onde as aglomerações de pessoas eram mais frequentes, o contágio se fez de forma epidêmica, sem se conseguir reverter a situação até a década de 1950. Porém, ainda continuou nos anos seguintes com altas taxas de morbidade, dentre as razões para tal situação destacam-se: 1. A desigualdade social e seus determinantes - 2. O advento da AIDS - 3. A multirresistência do bacilo causador da moléstia - 4. O envelhecimento da população - 5 Os movimentos migratórios. (WHO, 2012). No entanto, a TB é uma doença passível de tratamento e, quase sempre, de cura, para a qual existem medidas preventivas e terapêuticas eficazes. Felizmente, frente à atual conjuntura, ações têm sido propostas com o propósito de reverter tal contexto, como o fortalecimento da estratégia de Tratamento Supervisionado (TS), a capacitação de profissionais dos diversos níveis de atenção à saúde que assistem aos pacientes acometidos pela doença e a investigação diagnóstica de sintomáticos respiratórios, isto é, das pessoas que apresentam tosse há mais de três semanas, conseguindo assim uma redução significativa de mortes por tuberculosas (WHO, 2012).

## 6 REFERÊNCIAS

BERTOLLI FILHO, C. **História social da tuberculose e do tuberculoso: 1900 - 1950.** Antropologia & Saúde collection. ISBN 85-7541-006-7. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2001.

DANIEL TM. **The History of tuberculosis.** Respiratory Medicine 100:1862–1870, 2006.

GARCIA GF. CORRÊA PCRP, MELO MGT et al. **Prevalência da infecção pelo HIV em pacientes internados por tuberculose.** J Pneumol 26(4):189-193, 2000.

HIJJAR MA; OLIVEIRA MJPR; TEIXEIRA GM. **A tuberculose no Brasil e no mundo.** Boletim de Pneumologia Sanitária Vol. 9, Nº 2, jul/dez, 2001.

JAMAL LF; MOHERDAUI F. **Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle.** Rev Saúde Pública 2007;41(Supl. 1):104-110

KESHAVJEE S; FARMER PE. **Tuberculosis, Drug Resistance, and the History of Modern Medicine.** N Engl J Med 367:931-6, 2012.

MACIEL MS; MENDES PD; GOMES AP et al. **A História da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria.** Rev Bras Clin Med. São Paulo: mai-jun;10(3):226-30, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil.** Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras microbactérias.** Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Programa Nacional de DST e AIDS, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV.** Brasília: Ministério da Saúde; 2008b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Programa Nacional de DST e AIDS, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV.** Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Tratamento da Tuberculose –** linhas orientadoras para programas nacionais. OMS: Lisboa 2006

RIOS ZM. **Sanatório Getúlio Vargas:** medicina e relações sociais no combate da tuberculose no Espírito Santo (1942-1967). Vitória: Universidade Federal do Espírito Santo, Programa de Pós-Graduação em História das Relações Políticas, Centro de Ciências Humanas e Naturais; 2009.

ROBERTS CA; BUIKSTRA JE. **The bioarchaeology of tuberculosis:** a global view on a reemerging disease. Gainesville, FL: University of Florida Press; 2003.

ZUMLA A; RAVIGLIONE M; HAFNER R et al. **Tuberculosis.** N Engl J Med 368:745-55, 2013.

WHO. **Global tuberculosis report.** Geneva: World Health Organization, 2012.