

TIACETAZONA NO TRATAMENTO TRIPLICE DA TUBERCULOSE PULMONAR, EM PACIENTES VIRGENS DE TRATAMENTO — RESULTADOS PRELIMINARES

ANTONIO PEREIRA CAMPOS * GENTIL GODINHO **

RESUMO

Os Autores apresentam os resultados preliminares de um estudo visando avaliar os efeitos tóxicos da tiacetazona no tratamento da tuberculose, utilizando um esquema tríplice. Foram estudados 32 pacientes hospitalizados no Sanatório Presidente Juscelino Kubitschek, Goiânia, Goiás), no primeiro semestre de 1972. Todos os pacientes eram virgens de tratamento específico e foram submetidos a um esquema terapêutico, constando de estreptomina, isoniazida e tiacetazona. O tempo médio de tratamento foi de 82 dias. Quanto aos efeitos colaterais, os pacientes podem ser divididos em dois grupos:

Grupo I — boa tolerância — 8 pacientes (21%)

Grupo II — presença de sintomas e sinais de intolerância em 24 pacientes (75%).

Concluem que, em virtude de sua alta toxicidade a tiacetazona não deve ser incluída rotineiramente aos esquemas do tratamento ambulatorio.

INTRODUÇÃO

Em seu oitavo informe, o Comitê de Peritos em Tuberculose da Organização Mundial de Saúde recomendou que a Tiacetazona fosse considerada como droga de primeira linha e, conseqüentemente, utilizada em associação à isoniazida e à estreptomina, substituindo o PAS¹.

Desde 1932, Domagk demonstrou a ação das sulfas sobre as infecções bacterianas. Do sulfatiazol, um sulfamídico por ele isolado e que possuía certa ação inibidora sobre o bacilo da tuberculose, foram obtidos alguns derivados que não puderam ser utilizados na clínica, por sua elevada toxicidade. Em 1950, Behnisch e cols.² sintetizaram uma tiosemicarbasona, largamente usada pelos fisiólogos alemães, com o nome de TB I. Essa droga, nos EUA, recebeu a designação de

* Encarregado do tópicio de Fisiologia no Programa Integrado dos Departamentos de Clínica Médica e Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da UFGO. — Prof. Titular do Departamento de Medicina Preventiva do Instituto de Patologia Tropical da UFGO.

** Diretor do Sanatório "Presidente Juscelino Kubitschek" e Professor Assistente de Pneumologia da Faculdade de Medicina da UFGO.

Amithiazona e, na Inglaterra, foi comercializada como Thiocetazona. Na história da quimioterapia antituberculosa, a Tiacetazona é contemporânea do PAS, tendo precedido, no tempo, a isoniazida.

A descoberta, em 1952, da atividade antituberculosa da isoniazida, realmente espetacular, e os elevados efeitos tóxicos do TB I fizeram com que este último fosse quase relegado ao esquecimento.

Em data mais recente, o Conselho Britânico de Investigações Médicas e o Conselho de Investigações Médicas da África Oriental decidiram realizar um experimento controlado sobre a eficácia de um esquema terapêutico de isoniazida e tiacetazona, de custo muitíssimo inferior e aplicação mais fácil que a clássica associação INH + PAS³.

Os resultados desses estudos são bem conhecidos de todos os especialistas. Sua ampla divulgação, respaldada pelo merecido prestígio do British Medical Council, ensejou aos fisiologistas de muitos países repetir a investigação feita na África Oriental.

Vale ressaltar, apenas, que os pacientes que completaram doze meses de tratamento, na África Oriental, mostraram 83% de resultados favoráveis, com cerca de 5% de intolerância atribuída à tiacetazona. "Também, o Comitê de Peritos da OMS, em seu oitavo informe, recomenda o uso de INH + TB I nos lugares de recursos limitados, prévia investigação da eficácia e toxicidade do

regime numa amostra da população"⁴.

Tanto na África Oriental como no Centro de Quimioterapia de Madrás, na Índia, ficou amplamente demonstrado que a associação de 300 mg de isoniazida com 150 mg de tiacetazona é tão eficaz como a clássica combinação de INH + PAS, motivo pelo qual a primeira vem sendo preferida em muitos países subdesenvolvidos. O sucesso desse esquema quimioterápico é bastante melhorado com a inclusão de 1 g de estreptomicina diária, por períodos de oito a dez semanas⁵, no início do tratamento.

Uma apreciável quantidade de publicações tem enfatizado a importância das manifestações tóxicas da tiacetazona, das quais as mais conhecidas derivam de estudos controlados feitos na Tchecoslováquia, Hong-Kong e Singapura^{6,6}.

As diferenças da toxicidade desse quimioterápico, em diversos países e as diversas interpretações dadas a esse fenômeno, fazem com que os estudos que busquem medir sua frequência e explicar essas diferenças tenham enorme interesse prático.

Por isso, decidimos levar a efeito uma avaliação da eficácia dessa combinação, no tratamento de pacientes tuberculosos, virgens de tratamento, hospitalizados no Sanatório "Presidente Juscelino Kubitschek" — Goiânia-Goiás.

Neste documento, desejamos apresentar os resultados preliminares dessa avaliação e, num fu-

turo próximo, esperamos publicar os dados finais da mesma.

Em princípio, o presente estudo não visa medir a eficácia da medicação, mas o registro de qualquer possível efeito tóxico da tiacetazona na primeira fase do tratamento quimioterápico da tuberculose, utilizando esquema triplax.

MATERIAL E MÉTODOS

A presente investigação se refere a 32 pacientes tuberculosos hospitalizados no Sanatório "Presidente Juscelino Kubitschek", no primeiro semestre de 1972, pelo Dispensário de Tuberculose do Centro de Saúde de Goiânia, escolhidos ao acaso e que preencheram os seguintes requisitos:

- a) maiores de 15 anos de idade;
- b) portadores de tuberculose tipo reinfeção;
- c) lesões radiológicas pulmonares moderadamente ou muito avançadas;
- d) baciloscopia positiva ao exame direto de escarro;
- e) virgens de tratamento.

O esquema terapêutico, de administração totalmente controlada, constou de:

- 1 g de estreptomicina diária, durante doze semanas;
- 1 comprimido de 300 mg de isoniazida + 100 mg de tiacetazona, (em associação).
- 1 comprimido de INH de 100 mg., ambos administrados de uma única vez, sob controle da enfermagem.

Previamente ao início do tratamento, os pacientes foram submetidos a exame clínico completo, radiografia standard do tórax, baciloscopia de escarro pela técnica de Ziehl, com contagem de bacilos, hemograma completo, determinação da transaminase pirúvica e da bilirrubina.

Da totalidade dos pacientes submetidos ao esquema e para feitura desta avaliação, incluímos apenas aqueles que tivessem completado, pelo menos, 60 dias de tratamento ininterrupto, excluindo todos os demais.

RESULTADOS

Os 32 doentes observados podem ser distribuídos em dois grupos:

Grupo I — dos que tiveram boa tolerância — constituído por 8 pacientes, isto é, 25% do total.

Grupo II — dos que apresentaram um ou mais sinais e/ou sintomas de intolerância — integrado por 24 pacientes, ou seja, 75% do total.

O tempo médio de quimioterapia no Grupo I foi de 72 dias e no Grupo II foi de 83 dias, sendo que a média, em ambos os grupos, correspondeu a 82 dias. As tabelas I e II sumarizam esses dados:

O Comportamento da baciloscopia de escarro aparece especificado na Tabela III.

ANÁLISE E DISCUSSÃO

Da análise da Tabela III pode-se inferir que em quase 60% dos

TABELA I

DISTRIBUIÇÃO DE 32 PACIENTES TUBERCULOSOS HOSPITALIZADOS NO SANATÓRIO "PRESIDENTE JUSCELINO KUBITSCHKEK", NO 2.º SEMESTRE DE 1972, SEGUNDO TOLERÂNCIA À TIACETAZONA.

Grupos	F	%
Grupo I — Ausência de quaisquer sinais ou sintomas de intolerância	8	25
Grupo II — Presença de sinais e/ou sintomas de intolerância	24	75
Total	32	100

TABELA II

DISTRIBUIÇÃO DE 32 PACIENTES TUBERCULOSOS HOSPITALIZADOS NO SANATÓRIO "PRESIDENTE JUSCELINO KUBITSCHKEK", NO 2.º SEMESTRE DE 1972, SEGUNDO O TEMPO MÉDIO DE QUIMIOTERAPIA

Grupos	Tempo médio (em dias)
Grupo I	78
Grupo II	83
Ambos os grupos	82

pacientes houve negatificação da baciloscopia em redor dos três meses de quimioterapia. A despeito do escasso número de casos do Grupo I, aparentemente, não se registrou proporcionalidade direta entre tolerância ao esquema terapêutico e conversão baciloscópica. Na quase totalidade dos casos, esse esquema tríplex foi

capaz de reduzir substancialmente a riqueza da população bacilar inicial. E' possível que os dois pacientes que permaneceram com sua eliminação bacilar inalterada possam corresponder a casos de resistência primária à estreptomina e/ou à isoniazida.

TABELA III

DISTRIBUIÇÃO DE 32 PACIENTES TUBERCULOSOS HOSPITALIZADOS NO SANATÓRIO "PRESIDENTE JUSCELINO KUBITSCHKEK", NO 2.º SEMESTRE DE 1972, SEGUNDO O RESULTADO DA BACILOSCOPIA DIRETA DO ESCARRO

Especificação	Grupo I (boa tolerância)		Grupo II (intolerância)		Total	
	F	%	F	%	F	%
BAAR negativa	2	25,00	16	66,70	18	56,25
BAAR positiva (x)	6	75,00	6	25,00	12	37,50
BARR positiva (xx)	—	—	2	8,30	2	6,25
Total	8	100,00	24	100,00	32	100,00

Nota: Cada paciente foi submetido a um mínimo de quatro BAAR.
(x) — com sensível redução do número de bacilos contados.
(xx) — sem redução do número de bacilos contados.

INTOLERÂNCIA

Desde há muito, sabemos que o TB 1 pode apresentar variada fenomenologia tóxica representada por sintomas digestivos (anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, sofrimento hepático), do sistema nervoso central (cefalalgia, tonturas, etc), do sistema hemato-poietico (anemia aplástica ou hemolítica) e lesões cutâneas, chegando até à dermatite exfoliativa 4,7,8.

Os resultados mostram que em 25% dos pacientes (8 sobre um total de 32) não se evidenciou qualquer sinal e/ou sintoma relacionado com a administração das drogas, neles se registrando perfeita tolerância. Nos 24 casos restantes, ou seja, 75% do total,

houve o aparecimento de diversas manifestações de intolerância, de intensidade maior ou menor. A tabela IV sumariza essas manifestações.

Do que se pode observar, a totalidade dos sintomas relacionados ao aparelho digestivo (náuseas, vômitos, diarreia) e o prurido (sem lesões evidentes da pele) podem ser controlados com a administração de medicação sintomática e de antihistamínicos, respectivamente. A fenomenologia que depende do sistema nervoso central (tontura, insônia rebelde) também é passível de controle com medicação auxiliar.

Entretanto, uma atenção especialíssima deve ser dispensada ao surgimento de lesões cutâneas, que podem evoluir para um qua-

TABELA IV

DISTRIBUIÇÃO DE 32 PACIENTES TUBERCULOSOS HOSPITALIZADOS NO SANATÓRIO "PRESIDENTE JUSCELINO KUBITSCHKEK", no 2.º SEMESTRE DE 1972, SEGUNDO SINTOMAS E SINAIS DE INTOLERÂNCIA

Especificação	Nº. de Casos	Total Acumulado
Digestivos	9/24	16/24
Prurido	3/24	8/24
Digestivo - - Prurido	5/24	—
Erupção Cutânea	3/24	5/24
Erupção - - Digestivos - - Crise Convulsiva	2/24	—
SNC (tontura intensa, insônia rebelde) (x)	2/24	2/24

(x) — Potencialização da ação de vertigem da SM7

dro bastante grave, com lesões extensas do tegumento, e que persistem e tendem a evoluir, a despeito da suspensão imediata da tiacetazona e da terapêutica heróica de que se possa lançar mão.

O mesmo se diga das manifestações do dano hepático, passível de ser evidenciado por determinações frequentes da transaminase pirúvica e da bilirrubina a intervalos máximos de duas semanas suspendendo-se imediatamente a administração da droga ao primeiro sinal de alarme.

Se se tomasse em conta a totalidade das intolerâncias assinaladas na Tabela IV, dever-se-ia concluir que a incidência de fenomenologia tóxica atribuída ao esquema terapêutico que foi testado, seria intolerável, pois alcançou a elevadíssima cifra de 75%.

Entretanto, como já foi referido acima, a maior parte desses sinais e sintomas, de pequena e mé-

dia intensidade, são passíveis de controle por medicação sintomática e a vigilância médica imediata que o tratamento hospitalar enseja. O mesmo, seria temerário afirmar, em relação aos casos de erupção cutânea e de manifestações hepáticas e hematológicas que, a nosso ver, devem tornar imperativa a suspensão imediata da tiacetazona. No grupo de estudo registraram-se 4 (quatro) casos de erupção cutânea com a imediata suspensão do TB 1 — o que corresponde a 12,5% do total de pacientes incluídos no estudo.

CONCLUSÃO

O percentual acima referido nos leva a meditar serena e atentamente sobre o porvir da tiacetazona que seria um quimioterápico ideal — pela fácil aceitabilidade e baixo custo — não fosse

a toxidez que transparece na sua capacidade de causar dano a múltiplos órgãos da nossa economia. Desde que se pudesse demonstrar, por verificações epidemiológicas válidas, que a toxicidade da tiacetazona, em diferentes áreas do nosso país, é comparável à verificada na África Oriental, teríamos conseguido reincorporar à quimioterapia da tuberculose pulmonar um medicamento de real significação nos programas de controle dessa doença.

Até que essas verificações possam ser amplamente completadas e analisadas judiciosamente à base de ensaios de rigorosa significação estatística julgamos temerário incluir rotineiramente a tiacetazona aos esquemas de tratamento ambulatorio, autoadministrados, em nosso país.

SUMMARY

THIACETAZONE WITH STREPTOMYCIN AND ISONIAZID IN THE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS — PRELIMINARY RESULTS

The preliminary results of a study designed to investigate the toxic effects of thiacetazone in the treatment of tuberculosis are presented. 32 inpatients of the Sanatorio Presidente Jus-

celino Kubitschek (Goiânia, Goiás) were studied, during the first semester 1972. All patients were submitted to a combination therapy of streptomycin, isoniazid and thiacetazone. Mean time of treatment was 82 days. As to side actions, the patients could be divided into two groups:

Group I — good tolerance — 8 patients (25%)

Group II — wide variety of untoward reactions — 24 patients (75%)

It is concluded that because of its toxicity, thiacetazone should not be included in the schedules of ambulatory treatment.

BIBLIOGRAFIA

1. WID. HITH. ORG., "EXPERT COMMITTEE ON TUBERCULOSIS, 8th Report, Who Org. Tech, nº 290, 1964.
2. BEHNISCH, R. & COLS. — "Chemical studies on thiosemicarbazones with particular reference to antituberculous activity — Amer. — Pev. Tuberc., 61, 1950.
3. EAST AFRICAN AND BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCILS — "Isoniazid with Thiacetazone in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa", Tubercle, 44, 301, 1963.
4. BONILLA, J.L. & PIO, A. — "El control de la tuberculosis como problema de Salud Publica" — Ed. EUDEBA, 93, 1967.
5. FOX, W. — "Advances in the treatment of respiratory tuberculosis" — Practitioner, 205, 1970.
6. EAST AFRICAN/BRITISH — Medical Research Council Tiptk Thiacetazone Investigation Tubercle, 51. (1970).
7. FRAGA, H. — "Contribuição ao estudo da quimioterapia da Tuberculose pulmonar" — Tese — Publicação do Instituto de Tisiologia e Pneumologia da Universidade do Brasil, 1961.
8. GONZALEZ, P. & FARGA, V. — "Drogas antituberculosas" — Boletín Chileno de Neumotisiologia, 34, 1969.