

Tratamento antituberculoso de prova A propósito de alguns casos

Therapeutic trial with tuberculostatic drugs

Brito J*, Simão AP*, Paiva MB*, Fradinho F*,
Matos MJ**, Paiva de Carvalho JH*** *

Resumo

Os autores põem em evidência a necessidade prática, frequentemente sentida, de instituir terapêutica antibacilar em doentes sem resultados positivos no estudo laboratorial micobacteriológico. A síndrome febril prolongada e a ocorrência de queixas respiratórias variadas constituem, em associação ou isoladamente, as razões mais frequentes para essa decisão.

A propósito deste tema, apresentam alguns casos clínicos e discutem a fundamentação clínica e laboratorial da decisão terapêutica, ressaltando a possibilidade de fazer diagnósticos tardios, contraditórios com a impressão clínica inicial, e a frequente ocorrência de compromisso pleural nos casos em análise.

Palavras chave: *tuberculose pulmonar, tratamento antibacilar, tratamento de prova*

Abstract

The authors emphasize the necessity, frequently felt in the clinical practice, of a therapeutic trial with tuberculostatic drugs in patients without positive results in the laboratory tests for mycobacteria. Fever of unknown origin and the occurrence of a variety of respiratory complaints are, alone or simultaneously, the more frequent reasons for the institution of this therapy. The authors present several clinical cases of the pneumology ward and discuss the clinical and laboratorial grounds of the therapeutic decision, stressing the possible contradiction between the first clinical suspicion, and final diagnosis.

Key words: *pulmonary tuberculosis, tuberculostatic drugs, therapeutic trial*

*Interno da Especialidade de Pneumologia dos HUC

**Assistente Hospitalar de Pneumologia dos HUC

***Professor de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação em 23.01.96

Introdução

O *Mycobacterium tuberculosis* infecta um terço da população mundial, sendo a tuberculose considerada a doença infecciosa mais comum da Humanidade¹. Recentemente, surtos de tuberculose multi-resistente produziram numerosas vítimas, antes que o auxílio do laboratório quanto à susceptibilidade aos antibacilares estivesse disponível¹.

Este é apenas um exemplo extremo, embora actual, da inadmissibilidade de uma espera de semanas ou meses por um estudo de sensibilidade às drogas disponíveis, quando urge uma terapêutica oportuna e eficaz.

O diagnóstico da tuberculose é sugerido pela clínica e a imagiologia, mas o isolamento do *Mycobacterium tuberculosis* é essencial para que a existência da tuberculose se possa afirmar de forma definitiva. Todos os produtos biológicos podem ser investigados: expectoração, secreções brônquicas, líquido de lavagem bronco-alveolar, líquido pleural, líquido cefalorraquidiano, urina, sangue, suco gástrico ou produtos de biópsias tecidulares de qualquer proveniência.

O isolamento do bacilo é conseguido, na maioria das vezes, no exame cultural, permitindo a realização do estudo de sensibilidade aos antibacilares e a instituição da terapêutica mais adequada. A importância desse isolamento é tanto maior quanto mais elevada for a incidência de micobacterioses não-tuberculosas, sobretudo em doentes imunocomprometidos ou com SIDA².

Infelizmente, o *Mycobacterium tuberculosis* é um bacilo que se multiplica lentamente, e o seu crescimento em colónias nos meios de cultura correntemente utilizados demora geralmente de 2 a 6 semanas, podendo haver o aparecimento de colónias até à 10.^a semana, altura em que a ausência de crescimento permite afirmar a negatividade definitiva duma cultura².

Novos métodos culturais vêm sendo utilizados nos últimos anos, procurando reduzir o tempo necessário ao isolamento do *Mycobacterium tuberculosis*, e consequente estudo de sensibilidade aos antibacilares. Um método como o radiométrico, utilizando o sistema BACTEC 460 TB, em que o crescimento de micobactérias é quantificado pelo doseamento do carbono 14 contido no C02 libertado por metabolização do ácido palmítico marcado contido no meio, permite reduzir o tempo necessário à identificação de micobactérias para 3 semanas, com um adicional de 5 a 7 dias para testes de sensibilidade².

O uso de sondas de DNA permite alta sensibilidade (100%) e especificidade (99,1%) no isolamento do *Mycobacterium tuberculosis*, mas exige prévio crescimento em cultura por 2 a 3 semanas².

Outros métodos de identificação, como a amplificação do DNA micobacteriano por Polymerase Chain Reaction, utilizando directamente amostras de produtos biológicos, permitem encurtar o período de espera para apenas 2

dias, mas são ainda demasiado sofisticados e dispendiosos para serem úteis na prática clínica, além de que são pouco específicos, sendo frequentes os resultados falsos-positivos².

Resulta de tudo isto uma inadequação óbvia e frequente entre os meios de diagnóstico disponíveis e a necessidade de orientação terapêutica adequada e oportuna. Muitas vezes, a gravidade da situação clínica não permite demoras, e a suspeita de etiologia bacilar, ainda que sem a orientação prévia dum exame directo positivo, desde que esgotados os meios diagnósticos, justifica a instituição de tratamento anti-tuberculoso de prova^{3,4}.

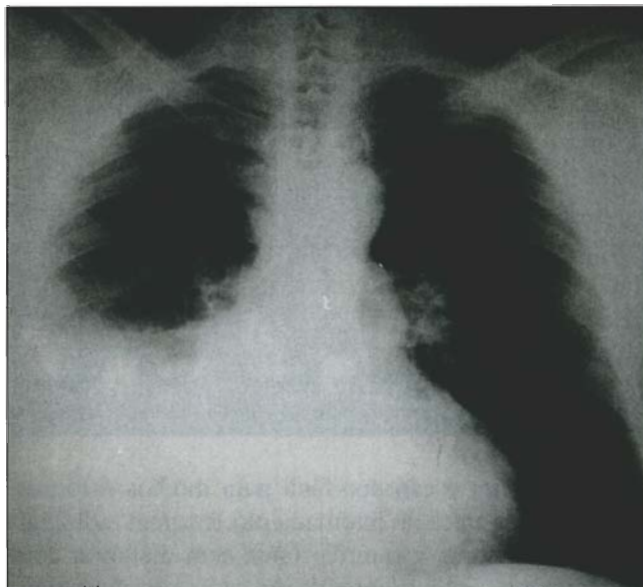
A positividade da prova terapêutica baseia-se na melhoria clínica e radiológica, sendo considerado como um dos critérios mais importantes o desaparecimento da febre, quando exista⁵. A persistência da febre deve levar à consideração de outros diagnósticos⁵. De qualquer forma, a terapêutica de prova não deve impedir a procura de um diagnóstico de certeza, não sendo raro um diagnóstico posterior de pneumonia de outra etiologia, supuração pulmonar ou neoplasia, pulmonar ou não^{4,6}.

A terapêutica antibacilar de prova é utilizada com alguma frequência em casos de presumível tuberculose pleuro-pulmonar; no entanto, ela é a regra, e não a excepção, na meningite tuberculosa, pela urgência do tratamento², e nas formas eruptivas da tuberculose cutânea, pela constante negatividade do estudo bacteriológico⁸. Deve ser ainda lembrada a síndrome febril indeterminada, forma de apresentação não rara da tuberculose, sobretudo em localizações extrapulmonares, e que justifica com alguma frequência a instituição de terapêutica antibacilar, a qual, nesta situação e por definição, é sempre considerada de prova^{2,9,10}.

Material e Métodos

Apresentam-se 5 casos clínicos de doentes internados no Serviço de Pneumologia dos HUC, aos quais foi administrada terapêutica antibacilar de prova. Após uma anamnese limitada aos dados fundamentais, descrevem-se os achados relevantes do exame objectivo, os resultados significativos dos exames complementares de diagnóstico, a terapêutica instituída, a evolução durante o internamento, o resultado dos exames culturais realizados, com a data da sua recepção, e informações relevantes obtidas de estudos realizados após a alta, sempre que disponíveis.

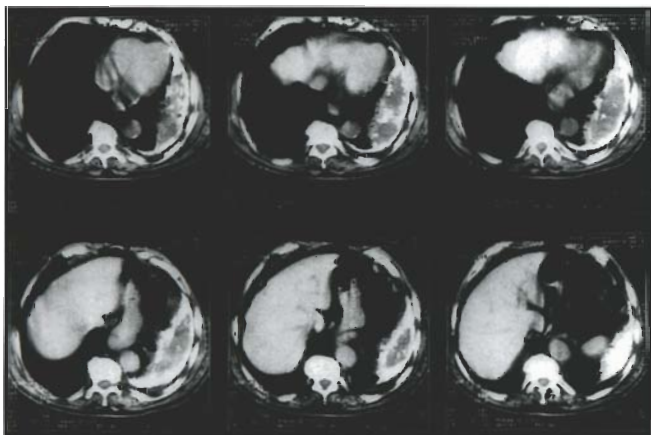
Caso 1: J.M.C., sexo masculino, 46 anos, pedreiro. Internado em 08.07.94, por derrame pleural direito. Inicia de forma insidiosa, 3 semanas antes do internamento, toracalgia em pontada na base do hemitórax direito, sem alteração do estado geral ou outros sintomas acompanhantes, nomeadamente respiratórios. Antecedentes: diabético insulino-dependente, com «broncopneumonia»



Caso clínico 1

há 25 anos (*sic*). Antecedentes familiares irrelevantes. Exame objectivo: apirético, eupneico, bom estado geral. Semiologia de derrame pleural na metade inferior do hemitórax direito. Exames auxiliares de diagnóstico: hemograma e bioquímica sanguínea normais. VS na 1ª hora 70 mm, PCR 2,8 mg/dl. RX tórax PA com opacidade em toalha na metade inferior do campo pulmonar direito, de limite superior côncavo, compatível com derrame pleural. Toracocentese diagnóstica: líquido amarelo-citrino, com características bioquímicas de exsudado e ADA elevado (68 U/L), células mesoteliais reaccionais e sem bacilos ácido-álcool resistentes (BAAR) ao exame directo. Biópsia pleural com estudo anatomopatológico revelando «infiltrado inflamatório inespecífico» e pesquisa de BAAR negativa ao exame directo. Intradermorreacção (IDR) à tuberculina (3 U PPD) positiva (27 mm, com flictena). Broncofibroscopia óptica (BFO) sem alterações morfológicas da árvore brônquica; citologia do escovado e do aspirado brônquicos revelando apenas células reactivas e inflamatórias e pesquisa de BAAR negativa no exame directo do aspirado. Terapêutica: drenagem do derrame por catéter; cinesiterapia respiratória. Introdução, em 20.07.94, de terapêutica antibacilar de prova, com isoniazida, 300 mg + rifampicina, 600 mg + pirazinamida, 1500 mg. Evolução favorável após introdução dos antibacilares, não refazendo o derrame e com diminuição da VS (9 mm na 1ª hora em 10.08.94); manteve sempre apirexia. Alta em 11.08.94, orientado para o STDR de Coimbra. Recebido em 18.09.94 resultado positivo da cultura do macerado pleural para *M. tuberculosis*.

Caso 2: J. C., sexo masculino, 79 anos, reformado. Internado em 01.08.94, para esclarecimento de imagem radiológica de condensação na base do campo pulmonar esquerdo. Inicia de forma insidiosa, no início de 1993,



Caso clínico 2

dispneia ligeira e cansaço fácil para médios esforços. Quatro meses antes do internamento, imagem radiológica de «pneumonia esquerda» (*sic*), sem melhoria com antibioterapia. Antecedentes de ressecção prostática transuretral em 1992 e pleurisia à esquerda há cerca de 60 anos. Antecedentes familiares irrelevantes. Exame objectivo: 36,8°C de temperatura axilar, eupneico, bom estado geral. Hipomobilidade do hemitórax esquerdo à inspecção e palpação, com macicez à percussão da metade inferior desse hemitórax, onde se ausculta acentuada diminuição do murmúrio vesicular. Auscultação cardíaca rítmica, com sopro sistólico apexiano II-III/VI. Exames auxiliares de diagnóstico: hemograma e bioquímica sanguínea normais. VS na 1.^a hora 12 mm. Fosfatase prostática normal (2 U/L). Rx do tórax PA com opacidade em toalha da base do campo pulmonar esquerdo, de limite superior côncavo, com algumas imagens de densidade cálcica à periferia e algumas micronodulações no restante campo pulmonar esquerdo. Toracocentese branca. Ecocardiografia normal. Ecografia abdominal revelando apenas próstata aumentada de volume. Baciloscopias da expectoração com a pesquisa de BAAR ao exame directo negativa. IDR à tuberculina (3 U PPD) positiva (32 x 20 mm, com vesículas). BFO sem alterações morfológicas da árvore brônquica, citologia do escovado e aspirado brônquicos revelando apenas células reactivas e inflamatórias; pesquisa de BAAR negativa ao exame directo do aspirado. Pedido doseamento de IgA anti KP 90. Estudo funcional respiratório: síndrome mista, com predomínio de restrição. TAC torácica revelando «volumosa lesão de paquipleurite calcificada à esquerda, condicionando desvio do mediastino para esse lado e retracção do hemitórax homolateral; vários nódulos subpleurais mal definidos, à esquerda, com micronodulação difusa do restante pulmão; as alterações referidas sugerem lesões de natureza específica como primeira hipótese».

Terapêutica: broncodilatadores e cinesiterapia respiratória; introdução de terapêutica antibacilar de prova, em 18.08.94, com isoniazida, 300 mg + rifampicina, 600 mg + pirazinamida, 1500 mg. Evolução: melhoria da dispneia

e do cansaço, sem alteração significativa dos valores laboratoriais, mantendo apirexia. Alta para o STD de Leiria, em 24.08.94. Recebido em 08.09.94 resultado positivo da cultura do aspirado traqueo-brônquico para *M. tuberculosis*; na mesma data, recebido resultado negativo da pesquisa de IgA anti-KP 90 no soro.

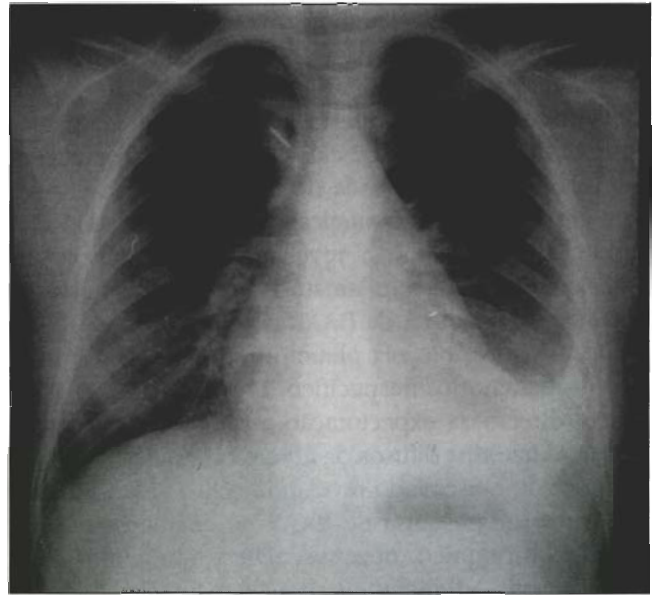
Caso 3: A.S.O., sexo masculino, 55 anos, agricultor. Internado em 20.01.91, por tosse com expectoração hemoptóica e derrame pleural direito. Inicia de forma insidiosa, 2 meses antes do internamento, queixas de astenia, anorexia e emagrecimento moderado, não quantificado, acompanhadas, mais tarde, de arrepios, sudação nocturna abundante e tosse com expectoração hemoptóica. Antecedentes de pleurisia há 6 anos, com internamento hospitalar; hábitos alcoólicos moderados. Pai falecido por TP. Exame objectivo: mau estado geral e de nutrição, febre alta (39°C), polipneico (30 ciclos/minuto), pulso rápido (120 ppm). Semiologia de derrame pleural nos 2/3 inferiores do hemitórax direito. Exames auxiliares de diagnóstico: anemia (hemoglobina: 10,3 g/dl), leucocitose (22800/mm³), VS elevada (127 mm na 1.^a hora), hipoalbuminemia (1,8 mg/dl). RX do tórax PA com opacidade em toalha nos 2/3 inferiores do campo pulmonar direito. Toracocentese diagnóstica com saída de líquido com aspecto purulento, com bioquímica de exsudado e compatível com as características observadas (glicose 1, LDH 11560), ADA elevado (77,5 U/L) e citologia com muitos PMN e piócitos; pesquisa de BAAR no exame directo, negativa. IDR à tuberculina (3 U PPD) positiva (20 x 16 mm). BFO sem alterações morfológicas da árvore brônquica; citologia do escovado e aspirado com células reactivas e muitos PMN; pesquisa de BAAR no exame directo do aspirado, negativa. Terapêutica: drenagem torácica por catéter e lavagens pleurais; cinesite-



Caso clínico 3

rapia respiratória; antibioterapia combinada (ampicilina + tobramicina); introdução de terapêutica de prova antibacilar em 01.02.91, com isoniazida, 300 mg + rifampicina, 600 mg + pirazinamida, 1200 mg + estreptomicina, 1g. Evolução: sem resposta aparente à antibioterapia inicial; melhoria clínica (com apirexia e evolução favorável do estado geral) e laboratorial (VS 62 mm na 1.^a hora, leucócitos 8200/mm³ e albumina 3,8 mg/dl, em 11.03), após terapêutica antibacilar. Fístula bronco-pleural em 14.03.91, que resolveu com drenagem sob aspiração. Acentuada melhoria radiológica posterior, com pleurite sequelar ligeira, e laboratorial (VS 33 mm, leucócitos 7200/mm³, albumina 4,1 mg/dl, em 09.04). Alta para o STDR de Lamego, em 09.04.91. Recebido em 30.04.91 resultado positivo de cultura do aspirado brônquico para *M. tuberculosis*.

Caso 4: A.M.D., sexo feminino, 12 anos, estudante. Internada em 19.09.90, por derrame pleural esquerdo. Início insidioso, 2 meses antes do internamento, de astenia, anorexia, artralguas das mãos, tosse seca e toracalgia esquerda, sem resposta à terapêutica antibiótica com amoxicilina + ác. clavulânico. Antecedentes pessoais e familiares irrelevantes. Exame objectivo: apirética, eupneica, bom estado geral. Semiologia de derrame pleural na base do hemitórax esquerdo. Exames auxiliares de diagnóstico: hemograma e bioquímica sanguínea normais; VS elevada (90 mm na 1.^a hora). RX de tórax PA: oclusão do seio costo-frénico esquerdo, rectificação do bordo esquerdo da sombra cardíaca. Toracocentese diagnóstica, com saída de líquido amarelo-citrino, com características bioquímicas de exsudado e citologia com células mesoteliiais reaccionais; pesquisa de BAAR no exame directo, negativa. RX das mãos normal. Ecocardiograma normal. IDR à tuberculina (3 U PPD), positivo (35 mm). BFO com sinais inflamatórios difusos da árvore brônquica; citologia do escovado e aspirado com células reaccionais; pesquisa de BAAR no exame directo do aspirado traqueobrônquico, negativa. Terapêutica: cinesiterapia respiratória; introdução de terapêutica antibacilar de prova em 06.10.90, com isoniazida, 300 mg + rifampicina, 450 mg + pirazinamida, 1500 mg + prednisolona, 20 mg (em esquema regressivo). Evolução: melhoria clínica (com desaparecimento da toracalgia e melhoria das artralguas), radiológico (com reabsorção do derrame) e laboratorial (com melhoria da VS: 62 mm, em 11.10). Alta para o STDR de Alcobça em 15.10.90. Recebido, em 15.11.90, resultado negativo de pesquisa de BAAR no exame cultural do aspirado traqueobrônquico e do líquido de derrame. Após um período de 6 meses em que se agravam novamente as artralguas das mãos, envolvendo agora também os joelhos, com edema e impotência funcional, é internada em Abril de 1991, no Serviço de Pneumologia, apresentando os exames realizados os seguintes resultados significati-



vos: VS 105 mm na 1.^a hora, ANA positivos, hematúria e proteinúria; biópsia renal revelando glomerulonefrite proliferativa mesangial.

Transferida para o Serviço de Nefrologia em 07.05.91. é diagnosticada nefrite lúpica, iniciando terapêutica immunossupressora.

Caso 5: M.C., sexo masculino, 70 anos, reformado. Internado em 05.05.94. por derrame pleural direito. Início súbito, 15 dias antes do internamento, com arrepios, febre e toracalgia direita em pontada, acompanhados de tosse pouco produtiva e dispneia progressiva, sem resposta à terapêutica com amoxicilina + ácido clavulânico. Antecedentes de silicose pulmonar, angina de peito e HTA; antecedentes familiares irrelevantes. Exame objectivo: apirético, taquipneico (25 ciclos/min.), normotenso, com bom estado geral. Semiologia de derrame pleural na metade inferior do hemitórax direito. Exames au-



xiliares de diagnóstico: hemograma e bioquímica sanguínea normais; VS 70 mm na 1.^a hora. RX de tórax PA com opacidade em toalha da metade inferior do campo pulmonar direito e limite superior côncavo; nódulos parenquimatosos de densidade cálcica bilaterais. Toracocentese diagnóstica com saída de líquido amarelo-citrino, com características bioquímicas de exsudado, ADA elevado (52 U/L) e citologia revelando células mesoteliais reaccionais e células inflamatórias predominantemente linfocitárias; pesquisa de BAAR no exame directo do líquido, negativa; biópsia pleural revelando apenas infiltrado inflamatório inespecífico. Pesquisa de BAAR no exame directo da expectoração, negativa. BFO com sinais inflamatórios difusos da árvore brônquica; citologia do aspirado e escovado revelando células reaccionais e inflamatórias; pesquisa de BAAR no exame directo do aspirado brônquico, negativa. IDR à tuberculina (3 U PPD), negativa. Terapêutica: drenagem torácica por catéter; cinesioterapia respiratória; introdução de terapêutica antibacilar de prova em 21.05.94, com isoniazida, 300 mg + rifampicina, 600 mg + pirazinamida, 2000 mg + estreptomomicina, 750 mg + metilprednisolona, 40 mg (em esquema regressivo). Evolução: melhoria clínica acentuada; não refez derrame; manteve VS elevada; alta em 29.07.94, para o STDR de Coimbra. Recebido em 29. 07.94 resultado positivo de cultura do aspirado brônquico para *M. tuberculosis*.

Discussão e conclusões

Todos os casos apresentados se referem a doentes com pleurisia e, na sua maioria, a etiologia específica surgia como provável, por patologias subjacentes ou hábitos

favorecedores (diabetes, silicose, alcoolismo), antecedentes de provável tuberculose, inclusão em grupos etários de maior risco, ou existência de sintomatologia clássica e exuberante.

A existência de IDR à tuberculina fortemente positivas, na maioria dos casos, bem como o achado de VS elevadas e de valores de ADA do líquido pleural acima de 50, reforçavam a suspeita quanto à etiologia bacilar. No entanto, a persistência da negatividade dos exames bacteriológicos directos, a morosidade dos exames culturais e, num dos casos, a gravidade da situação, impuseram a decisão de instituir terapêutica antibacilar de prova, com bom resultado aparente. De salientar que, num dos casos, o estudo ulterior revelou uma patologia de base (lúpus eritematoso disseminado), susceptível de explicar o quadro clínico que motivou o internamento, o que não deixa de alertar para a necessidade de continuar o estudo após o início da terapêutica de prova, na tentativa de alcançar um diagnóstico definitivo que pode ser grave e surpreendente^{3,4,6,11}.

O uso de novos métodos laboratoriais, como os sistemas BACTEC e MB - Check, a detecção e doseamento de anticorpos como o Ac anti-A 60 e IgA anti-KP 90, o uso de sondas de DNA ou Polymerase Chain Reaction, pode permitir um diagnóstico mais rápido e abrir uma esperança diagnóstica quando a identificação do bacilo se mostra impossível^{3,4}. Dessa maneira, as provas terapêuticas poderão, no futuro, ver reduzido o seu papel.

Em países de prevalência e incidência de tuberculose elevadas, como o nosso, a terapêutica de prova parece, assim, continuar a justificar-se na clínica.

Bibliografia

1. Marks GL. Genetics of tuberculosis - Tuberculosis. Med Clin N Am 1993; 77(6): 1219 - 1234.
2. Valença J. Diagnóstico da tuberculose pleuro-pulmonar: laboratório - Tuberculose e outras micobacterioses. In: Monografia do 26º Curso de Pneumologia para Pós-Graduados. Lisboa, 1993: 41-49.
3. Fonseca Santos ML, Raymundo M. Tuberculo In: Freitas e Costa, M. ed. Pneumologia na Prática Clínica. Vol 2. Lisboa: Clínica de Doenças Pulmonares - FML, 1989: 437.
4. Ávila R. Tuberculose: aspectos actuais. Lisboa: Departamento de Pneumologia. Hospital Pulido Valente, 1992: 90-91.
5. Barnes PF, Chan LS, Wong SF. The course of fever during treatment of pulmonary tuberculosis. Tubercle 1987; 68: 225-260.
6. Ascensão M, Silva JM, Parente F, Rocha, Pontes M, Alexandrino B, Silva PS. Provas terapêuticas com tuberculostáticos. Coimbra Médica 1993; 14: 7-11.
7. Weg JG Formas clínicas de enfermedad micobacteriana. in: Fishman AP. Ed. Tratado de Neumologia. Vol . 2, 2a ed. Barcelona: Doyma, 1991: 1716.
8. Marques Gomes MJ. Tuberculose extra-torácica: visão do Dermatologista - Tuberculose. In: Monografia da 5ª Reunião de Pneumologistas do Hospital Pulido Valente. Lisboa, 1991: 124.
9. Cecil. Medicina Interna Básica. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan, 1994: 543.
10. Zollo AJ. Segredos em Medicina Interna. Porto Alegre: Artes Médicas, 1994: 154.
11. Pereira MF. Diagnóstico da Tuberculose: a bacteriologia no diagnóstico da tuberculose e das micobacterioses - Tuberculose. In: Monografia da 5ª Reunião de Pneumologistas do Hospital Pulido Valente. Lisboa, 1991: 144-149.
12. Noorregaard J, Heckscher T, Viskum K. Abacillary pulmonary tuberculosis. Tubercle 1990; 71: 35-38.