

2.^a SEÇÃO

Artigos de interesse científico
ou docente

TUBERCULOSE: HISTÓRIA E PERSPECTIVAS ATUAIS

PEDRO EDUARDO ALMEIDA DA SILVA*
CARLOS MARTÍN MONTAÑES**
JOSÉ ANTONIO AÍNSA CLAVER**

RESUMO

A tuberculose é uma doença milenar que acompanha o homem desde períodos pré-históricos. A busca de alternativas para controlar e tratar esta doença é o retrato do esforço da ciência para superar a tragédia imposta pela patologia. Este trabalho faz um breve histórico da tuberculose com a finalidade de contribuir para uma melhor compreensão da dinâmica da doença e das dificuldades enfrentadas para o seu controle.

PALAVRAS-CHAVES: tuberculose, história, *Mycobacterium tuberculosis*, controle e perspectivas.

ABSTRACT

Tuberculosis is an ancient disease that follows the mankind since prehistoric periods. The search for alternatives to control and to treat this disease is the picture of the effort of the science to overcome the tragedy imposed by this pathology. This work is a brief historic retrospective of tuberculosis with the purpose of contributing for a better understanding of the dynamics of the disease and the difficulties faced for its control.

KEY WORDS: tuberculosis, history, *Mycobacterium tuberculosis*, control and perspectives.

RETROSPECTIVA HISTÓRICA

Cerca de 5000 a. C. o homem domesticou o gado e estabeleceu as modificações ambientais que propiciaram as condições mais adequadas para o aparecimento das primeiras enfermidades infecciosas. A tuberculose provavelmente também tenha surgido nessa época. Acredita-se que o ancestral do bacilo causador da doença tenha passado dos bovinos ou caprinos para o homem (Clark, 1962; Daniel,

* Professor do Dep. de Patologia – FURG.

** Professor de Microbiologia – Universidad de Zaragoza – Espanha

** Professor de Genética de Microorganismos – Universidad de Zaragoza – Espanha

1994; Taylor, 1999).

O aumento da incidência da tuberculose começou lentamente, junto com o crescimento da densidade populacional. A infecção se expandiu por todo o mundo, como resultado das viagens dos exploradores europeus, que, infectados, disseminavam o bacilo por vários lugares (Daniel, 2000). Na era pré-colombiana, viviam na América cerca de 60 milhões de nativos, provavelmente descendentes de caçadores que atravessaram o estreito de Behring através de uma ponte formada pelo gelo glacial entre a Ásia e o continente americano. A existência da tuberculose nesse período foi inicialmente sugerida por deformidades compatíveis com a tuberculose óssea encontradas em esqueletos de pessoas que viveram na região de Ohio em 1275, tendo sido confirmada recentemente mediante a análise do DNA obtido de lesões pulmonares típicas da tuberculose encontradas em múmias do Peru que datam de 1000 d. C. (Salo, 1994; Daniel, 2000).

Calcula-se que a tuberculose tenha sido responsável por 20% das mortes ocorridas na cidade de Londres no ano de 1651. Nos dois séculos seguintes essa epidemia disseminou-se através do continente europeu, aumentando significativamente o número de vítimas (Bloom & Murray, 1992).

No século XIX, quando ocorreu a transformação do modo de produção, até então essencialmente agrícola, iniciaram-se as longas e duras jornadas de trabalho confinadas em pequenos e insalubres espaços físicos oferecidos pela incipiente indústria em seus primeiros passos. Nesse período, começou também a formação dos grandes aglomerados urbanos, com moradias desumanas e saneamento básico precário. A união de trabalho e moradia em condições inadequadas favoreceu o aparecimento e o aumento de casos de tuberculose. No início do século XIX, a tuberculose foi responsável por 1/3 de todas as mortes na cidade de Paris, enquanto em Londres a doença alcançou a incidência de 700/100.000 habitantes (Bloom & Murray, 1992).

Nesse período, enquanto a maioria das pessoas vivia em condições subumanas, ocorreu de forma paradoxal uma grande evolução nas artes e nas ciências médicas. Foi nessa época que o mundo conheceu, por exemplo, as obras de Toulouse-Lautrec, Vincent van Gogh, Puccini, Verdi, entre outros; foi também nessa época que a humanidade passou a beneficiar-se dos avanços da medicina através das descobertas do toxóide tetânico, realizadas através de Paul Ehrlich; a identificação da *Yersinia pestis* como agente da peste, a partir dos estudos de Yersin e Kitasato; da descoberta da radioatividade pelo casal Marie e Pierre Curie; ou da síntese da aspirina, por Felix Hoffman (Beck, 2000).

A incidência da tuberculose tem uma estreita relação com a

aglomeração populacional e as más condições de vida. Essas condições estavam presentes na Europa dos séculos XVII, XVIII e XIX, favorecendo a disseminação da enfermidade. Infelizmente, ainda hoje a maioria dos habitantes de planeta vive em condições semelhantes ou piores do que aquelas em que viviam os europeus dos séculos passados – portanto, em condições de alto risco para o aumento de casos da tuberculose.

DENOMINAÇÕES DA TUBERCULOSE AO LONGO DO TEMPO

A tuberculose recebeu diversas denominações através dos tempos. Na Grécia de Hipócrates (460 a.C.), era conhecida como *phthisis*, um termo que pode ser traduzido como definhamento (Dubos & Dubos, 1987). Mais tarde, quando se atribuiu uma energia curativa para a monarquia e, por consequência, conferiu-se um poder saneador à realeza, a tuberculose foi chamada de Doença dos Reis. No século XVIII, foi chamada de peste branca, como um contraponto à peste negra, que havia sido a causa de morte mais importante na Idade Média (Iseman, 1994).

A tuberculose foi também conhecida como *consumption*, que poderia ser traduzido como consumir-se. Este nome foi usado pela primeira vez por Robert Morton (1689), e está presente em diversos textos da literatura e poesia romântica do passado. O primeiro nome mais próximo de um conceito científico foi proposto por Franciscus Sylvius (1679), que, observando os nódulos pulmonares característicos da enfermidade, os descreveu como um tubérculo (pequeno nódulo), de onde se originaria o nome atual da doença (Daniel, 1994).

ETIOLOGIA DA TUBERCULOSE

A etiologia da tuberculose foi tema de muitas hipóteses. O italiano Girolamo Fracastoro, em 1546, incluiu a *phthisis* em um trabalho sobre contágio, mas foi Benjamin Martin, em Londres, no ano de 1720, um dos primeiros cientistas a acreditar que a moléstia poderia ser devido a um microrganismo. Martin publicou o livro: *A new theory of consumptions: more especially of a phthisis of the lungs* –, onde propôs que a causa da tuberculose seria um animálculo (Bloom & Murray, 1992).

A demonstração formal de que a tuberculose era uma doença contagiosa foi feita em 1865 por Jean Antoine Villemin, que transferiu fluido e pus de lesões humanas e bovinas para coelhos, que então desenvolveram a doença. Além de demonstrar que a tuberculose era causada por um agente específico, Villemin também observou que o curso da enfermidade em coelhos era distinto quando o material

inoculado era de origem humana ou bovina (Beck, 2000).

Em 24 de março de 1882, o microbiologista alemão Robert Koch fez uma apresentação para a Sociedade de Fisiologia de Berlim que modificou os conceitos existentes sobre a tuberculose. Posteriormente, em 10 de abril de 1882, era publicado um artigo de sua autoria: *Die Ätiologie der tuberculose*, que fazia referência ao descobrimento de Villemin com respeito ao contágio, e concluía que o agente, o bacilo da tuberculose, não era acidental no curso da doença, e sim a sua própria causa (Koch, 1882).

Nesse artigo, Robert Koch descreveu o agente etiológico da tuberculose, o *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch, e demonstrou convincentemente que esse microrganismo era a causa da doença. Essa descoberta deu a Robert Koch o prêmio Nobel de Medicina em 1905. Os conhecimentos sobre o *Bacillus anthracis* e o *Mycobacterium tuberculosis* serviram para a elaboração do notório Postulado de Koch (Bloom & Murray, 1992).

Apesar de a descoberta do agente responsável pela tuberculose ter sido anunciada em 1882, ainda transcorreu muito tempo até que esse conhecimento passasse ao domínio público e fosse aceito por uma parte da comunidade científica, que, liderada por notáveis como o patologista alemão Rudolf Virchow, refutava as descobertas de Robert Koch, acreditando que a doença era constitucional ou uma forma de tumor ao invés de uma infecção (Bloom & Murray, 1992; Beck, 2000).

Essa demora em difundir a relação da bactéria com a doença estimulava, mesmo no início do século XX, todo tipo de especulações com respeito a sua etiologia. Talvez um dos exemplos mais bizarros dessas teorias tenha sido a que atribuía aos vampiros a causa da tuberculose. O aspecto pálido do doente estimulava a imaginação de que o enfermo tinha o seu sangue extraído nas noites de lua cheia (Salyers & Whitt, 1994).

DIAGNÓSTICO, VACINA E TRATAMENTO

Um dos primeiros avanços importantes para o estabelecimento de um diagnóstico laboratorial para tuberculose foi o desenvolvimento, pela equipe de Robert Koch, dos métodos de cultivo em meio sólido, que permitiram o isolamento dos microrganismos. Também nessa época surgiram diferentes métodos de coloração que impulsionaram novas descobertas no campo da microbiologia e propiciaram um avanço no diagnóstico das doenças infecciosas. Em 1882, Paul Ehrlich descobriu que o bacilo da tuberculose tinha a propriedade de resistir à decoloração por uma solução de álcool-ácido. Ehrlich propôs então

um método de coloração que se fundamentava na propriedade de ácido-resistência do bacilo. Um ano depois, Franz Ziehl substituiu a anilina, proposta por Ehrlich, pelo fenol, dando mais eficiência ao método. No ano seguinte, Friedrich Neelsen descreve uma modificação da técnica proposta por Ziehl, resultando no método de coloração conhecido como Ziehl-Neelsen (Beck, 2000). Essa técnica centenária é ainda hoje o método laboratorial mais utilizado para o diagnóstico da tuberculose.

Aproximava-se o final do século XIX, e a comunidade científica, que já conhecia o agente etiológico e dispunha de uma técnica laboratorial razoavelmente eficaz para diagnosticar a tuberculose, ainda não dispunha de uma terapia ou uma vacina eficiente para controlar a doença.

No período que antecedeu a descoberta dos quimioterápicos, os tratamentos para a tuberculose eram tão numerosos quanto ineficazes. Tratamentos com vinho, cálcio, ouro, banho de sol, sangria, purgante, repouso, cavalgadas, ar das montanhas ou costas marítimas, óleo de castor e pneumotórax foram utilizados para promover a cura da tuberculose. Todas essas terapias eram muito distintas em seus fundamentos, mas coincidiam integralmente numa absoluta ineficácia para promover a cura da enfermidade (Cervellera, 1992).

No início do século XX, a busca de uma terapia eficiente ou de uma vacina protetora fazia parte do conjunto de esforços que a comunidade científica realizava para controlar a tuberculose. Em 1902, Emil von Behring, que havia recebido em 1901 o prêmio Nobel de Medicina por seu trabalho com a soroterapia para a difteria, desenvolveu, a partir de bacilos isolados de seres humanos, uma vacina para a prevenção da tuberculose bovina (Beck, 2000). Depois de algum tempo essa vacina teve seu uso suspenso, porque foram encontrados animais vacinados que abrigavam bacilos da tuberculose potencialmente infectantes. Apesar desse aparente insucesso, essa vacina foi importante porque abriu as portas para o desenvolvimento da vacina desenvolvida por Albert Calmette e Camille Guérin em 1906. Estes dois pesquisadores, após treze anos e 231 subcultivos, obtiveram uma cepa de *Mycobacterium bovis* com a virulência atenuada. Esta cepa passou a ser conhecida como BCG (Bacilo Calmette-Guérin). A vacina BCG foi utilizada pela primeira vez em 1921 num recém-nascido do hospital Charité de Paris (Bloom & Fine, 1994).

Apesar do sucesso inicial da vacina, era necessário continuar a busca de uma terapia que pudesse curar os doentes. Em 1944, em meio a uma época de grandes descobertas na microbiologia e na idade de ouro para a quimioterapia antimicrobiana, os cientistas Selman Waksman, Albert Schatz e Elizabeth Bugie descobriram a estreptomicina. Trabalhando com

micróbios do solo, eles isolaram esse antibiótico de uma bactéria que mais tarde seria denominada *Streptomyces griseus* (Madigan, 1998).

Além de sua grande utilidade em infecções de diversas etiologias, a estreptomicina se converteu no primeiro fármaco efetivamente importante no tratamento da tuberculose (Davis, 1996). Esse trabalho resultou no prêmio Nobel para Waksman em 1952. Poucos meses depois da descoberta da estreptomicina, ainda no ano de 1944, uma paciente de 21 anos, cujo tratamento convencional havia falhado, recebeu a primeira dose deste fármaco. A paciente evoluiu para a cura, inaugurando assim uma nova fase da relação do homem com a tuberculose (Daniel, 1994).

Durante os trinta anos que se seguiram, novos quimioterápicos foram acrescentados ao arsenal terapêutico da tuberculose, estabelecendo-se uma terapêutica eficiente que pode curar a quase totalidade dos casos da doença.

PERSPECTIVAS ATUAIS

Apesar de o agente etiológico ser conhecido e existirem meios diagnósticos e terapêuticos razoavelmente eficazes, a história da tuberculose ainda não acabou. O quadro atual mostra que uma pessoa é infectada com o *Mycobacterium tuberculosis* a cada segundo, e quase 1% da população mundial é infectada a cada ano. Ocorrem, anualmente, cerca de oito milhões de novos casos de tuberculose, com aproximadamente três milhões de mortes. Além desse custo em termos de saúde pública, existe também um impacto econômico negativo, já que a maioria dos doentes está situada na faixa etária economicamente produtiva. Previsões recentes apontaram que, entre os anos 2000 e 2020, cerca de um bilhão de pessoas serão infectadas com o bacilo de Koch, enquanto 200 milhões desenvolverão a tuberculose e 35 milhões morrerão por causa dessa doença (WHO, 2001).

Além disso, o aumento do número de casos de tuberculose causados por cepas de *M. tuberculosis* resistentes aos quimioterápicos ameaça a levar-nos a uma viagem de volta ao passado, quando a tuberculose matava de 50 a 80% dos enfermos.

As principais causas dessa grave situação parecem ser: o empobrecimento da população mundial, a falência dos serviços de saúde pública e a epidemia de AIDS, síndrome que favorece o aparecimento de casos de tuberculose.

Diante desse quadro, novas alternativas sob o ponto de vista das ciências biológicas vêm sendo propostas para controlar a tuberculose. O recente seqüenciamento do genoma do *M. tuberculosis* (Cole, 1998),

por exemplo, estabeleceu um novo marco na busca de uma melhor compreensão da fisiologia e virulência deste agente microbiano. A partir do conhecimento genético do bacilo, será possível estabelecer uma busca mais racional de novos fármacos e novas vacinas. Atualmente, diversos estudos estão sendo realizados na busca de alternativas aos instrumentos de prevenção e tratamento disponíveis. Os resultados dessas pesquisas poderão estabelecer marcos mais eficientes para o controle da doença, tais como um diagnóstico mais eficaz, uma redução no tempo de tratamento ou a aplicação de vacinas que confirmam maior proteção do que a BCG. Entretanto, estas alternativas tardarão, numa previsão otimista, cerca de dez anos para serem colocadas em prática. Nesse período, o único caminho possível para controlar a tuberculose é a maximização dos recursos disponíveis de diagnóstico, terapia, vacinação e vigilância sanitária, juntamente com a imprescindível melhoria da condição de vida das pessoas.

BIBLIOGRAFIA

Beck, R. W. 2000. A chronology of microbiology. ASM, Washington, D.C.

Bloom, B. R. & C. J. Murray. 1992. Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. *Science* 257:1055-1064.

Bloom, B. R. & P. E. M. Fine. 1994. The BCG experience: implications for future vaccines against tuberculosis. pp. 531-557. In: B. R. Bloom [ed.]. *Tuberculosis: pathogenesis, protection and control*. ASM, Washington.

Cervellera, M. J. B. 1992. *La tuberculosis y su historia*. Barcelona.

Clark, G. 1962. *World prehistory*. Cambridge University Press, Cambridge.

Cole, S. T. 1994. *Mycobacterium tuberculosis*: drug-resistance mechanisms. *Trends Microbiol.* 2:411-415.

Cole, S. T., R. Brosch, J. Parkhill, T. Garnier, C. Churcher, D. Harris, S. V. Gordon, K. Eiglmeier, S. Gas, C. E. Barry, III, F. Tekaia, K. Badcock, D. Basham, D. Brown, T. Chillingworth, R. Connor, R. Davies, K. Devlin, T. Feltwell, S. Gentles, N. Hamlin, S. Holroyd, T. Hornsby, K. Jagels, and B. G. Barrell. 1998. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 393:537-544.

Daniel, T. M., J. H. Bates & K. A. Downes. 1994. History of tuberculosis, pp. 13-24. In: B. R. Bloom [ed.]. *Tuberculosis: pathogenesis, protection and control*. ASM, Washington.

Daniel, T. M. 2000. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 4:395-400.

Davis, B. D., R. Dulbecco, H. N. Eisen & H. S. Ginsberg. 1996. Quimioterapia. pp. 193-219. In: B. D. Davis, R. Dulbecco, H. N. Eisen & H. S. Ginsberg [eds.]. *Tratado de microbiologia*. J. B. Lippincott Company de Filadelfia, Barcelona.

Dubos, R. & J. Dubos. 1987. *The white plague*. Rutgers University Press, New Brunswick.

Iseman, M. D. 1994. Evolution of drug-resistant tuberculosis: a tale of two species. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 91:2428-2429.

Koch, R. 1882. Die Ätiologie der tuberculose. Berliner Klinischen Wochenschrift 15:221-230.

Madigan, M. T., J. M. Martinko & J. Parker. 1998. Brock biology of microorganisms, 8 ed. Prentice Hall.

Salo, W. L., A. C. Aufderheide, J. Buikstra & T. A. Holcomb. 1994. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 91:2091-2094.

Salyers, A. A. & D. D. Whitt. 1994. Bacterial pathogenesis: a molecular approach. ASM, Washington.

Taylor, G. M., M. Goyal, A. J. Legge, R. J. Shaw & D. Young. 1999. Genotypic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* from medieval human remains. Microbiology 145 (Pt 4): 899-904.

WHO (2001) Global tuberculosis control. WHO Report 2001 (on-line). Disponível em: <http://www.who.int/gtb/publications/globrep01/index.html>

Recebido: 29/5/2003

Aceito: 10/6/2003