



Publicação

Expediente
Bibliografia
Gráficos
Tabelas

fevereiro, 2004 Ano1 Número 2

retorna

Efeitos Adversos dos Tuberculostáticos em crianças: Estudo retrospectivo realizado no Instituto Clemente Ferreira

Download

Edição nº 1

O uso das drogas antituberculosas pode determinar reações cuja incidência e gravidade são variáveis. Há um consenso na literatura sobre a pequena incidência de efeitos adversos nas crianças que usam estas drogas, entretanto, são poucos os estudos que avaliam a questão. Foi este o objetivo do estudo retrospectivo realizado no Instituto Clemente Ferreira (ICF), que avaliou pacientes menores de 15 anos, notificados como tuberculose pulmonar e extra-pulmonar, tratados no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1999.

O diagnóstico da Tuberculose (TB) foi obtido através de dados clínicos, radiológicos e laboratoriais. Avaliou-se o sexo, a idade, antecedentes de vacinação BCG, forma clínica da doença, as moléstias associadas, o tipo e duração do tratamento e os efeitos adversos (EA) das principais drogas recomendadas pelo Ministério da Saúde.

Os efeitos adversos podem ser divididos em idiossincrásicos, de hipersensibilidade e de superdosagem. Os dois primeiros tipos não são dose-dependentes e o último inclui reações determinadas por deficiência de eliminação das drogas usadas nas doses habituais. Essa deficiência pode ocorrer por nefro ou hepatopatias graves preexistentes, por deficiência enzimática ou por competição com outras drogas de mesmo padrão de eliminação, sendo essas algumas das justificativas da raridade dos EA na infância.

A maioria das manifestações adversas em crianças é facilmente controlada, com rara necessidade de suspensão da medicação. Para os casos em que se torna necessária a suspensão, a regra geral é a da recuperação integral. Danos permanentes e casos fatais são muito raros. Pode ocorrer ainda dessensibilização espontânea, o que permite, em muitos casos, a reintrodução da droga.

Os EA das drogas usadas nos Esquemas I, IR e II do Ministério da Saúde são os seguintes:

Rifampicina (R)

Em somente 3% dos casos tratados com R é necessária a interrupção do tratamento. O principal paraefeito é o estímulo à agressão hepática, em que a história de alcoolismo, de doença hepática preexistente ou a administração simultânea de outros agentes hepatotóxicos aumenta sobremaneira esse risco. Assim, quando usada juntamente com a isoniazida, a R pode determinar lesão hepática em cerca de 35% dos pacientes, ao passo que se usada com outras drogas antituberculosas este índice cai para 10%. Nessa hepatotoxicidade, na maioria das vezes, não há necessidade de interrupção do uso da droga e os níveis enzimáticos retornam ao normal. A presença de icterícia exige a retirada da droga.

O uso de altas doses da R, a sua aplicação em regimes intermitentes ou o reinício do tratamento após uma pausa de dias ou semanas pode causar sérias manifestações clínicas, provavelmente de natureza imunológica, caracterizada por dispnéia, às vezes acompanhada de estertores

sibilantes, púrpura associada com trombocitopenia, leucopenia e mesmo reação de anafilaxia. Mais raramente ocorre hemólise, hemoglobinúria ou hematúria, podendo haver o desenvolvimento de uma síndrome hepatorenal.

A R não parece produzir qualquer efeito teratogênico, mesmo quando inadvertidamente administrada durante o primeiro trimestre da gravidez. Reações cutâneas têm sido observadas em menos de 3% dos casos. Há evidência de que a R tem propriedades imunossupressoras clinicamente insignificantes. Com a administração da R, na posologia convencional, tem-se notado supressão da hipersensibilidade tuberculínica. A R diminui a eficácia dos anticoagulantes cumarínicos, dos contraceptivos e outros hormônios, dos hipoglicemiantes orais, dos digitálicos e várias outras drogas metabolizadas pelo fígado. Não deve ser administrada em pacientes portadores de icterícia obstrutiva.

Manifestações gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, ocasionalmente impõem a suspensão da droga. Sintomas relacionados ao sistema nervoso têm sido notados, incluindo fadiga, cefaléia, ataxia, confusão, diminuição da concentração e fraqueza muscular. Tem sido observado proteinúria em cerca de 85% dos pacientes com tuberculose tratados com R.

A R representa a maior contribuição ao tratamento da tuberculose, desde a introdução da H. Apesar da lista enorme de possíveis efeitos adversos, a incidência é baixa e raras vezes o tratamento requer interrupção.

Isoniazida ou hidrazida (H)

As reações de hipersensibilidade à H são incomuns, mas podem ocorrer febre, erupções cutâneas, hepatite e um processo de vasculite, acompanhado pela presença de anticorpos antinucleares, simulando um quadro de lúpus eritematoso disseminado. Reações hematológicas com eosinofilia, anemia, agranulocitose, trombocitopenia e manifestações articulares podem aparecer. A suspensão da droga faz desaparecer tais complicações.

A grande maioria dos EA da H é dose-dependente, sendo inferior a 1% com 3 a 5mg/kg/dia. Os mais importantes se relacionam ao sistema nervoso central e periférico. A neurite periférica ocorre em cerca de 17% dos pacientes que usam 6mg/kg/dia, e isto decorre de uma excreção urinária aumentada de piridoxina. Anemia e lesões cutâneas podem aparecer devido à deficiência de piridoxina. Convulsões estão presentes em menos de 1% dos pacientes e, ao que parece, melhoram com altas doses de piridoxina. Além disso, podem surgir ataxia, encefalopatia, distúrbios de comportamento e neurite óptica.

A H potencializa a ação da difenilidantoína, inibindo a para-hidroxilação deste anticonvulsivante e tornando-se particularmente importante no indivíduo acetilador lento. A H, quando usada juntamente com o antabuse, é capaz de causar efeitos psicóticos em função de alteração no metabolismo da dopamina. O uso de H pode provocar lesão hepática.

A elevação das transaminases aparece em cerca de 10% dos casos. A incidência de hepatite é variável com a idade. Recomenda-se a suspensão da droga quando os níveis de transaminases alcançarem valores superiores a duas ou três vezes o normal ou quando o paciente apresenta icterícia. A H e a R constituem a melhor associação para o tratamento da TB. É de baixo custo e pouco tóxica, sendo a droga usada na quimioprofilaxia da tuberculose.

Etambutol (E)

O E pode provocar reações de hipersensibilidade (0,1%), que podem variar desde lesões cutâneas até o choque anafilático. O principal EA é dose-dependente, caracterizando-se pela neurite óptica de dois tipos:

A) comprometimento das fibras centrais do nervo óptico, o paciente apresenta visão borrosa, diminuição da acuidade visual, escotoma central e perda da habilidade para ver o verde e, às

vezes, o vermelho;

B) comprometimento das fibras periféricas do nervo óptico, o paciente apresenta diminuição dos campos visuais periféricos.

Essas alterações são reversíveis se a droga for suspensa, e, geralmente, aparecem após dois meses de uso do E. Com dose de 25mg/kg/dia, a neurite óptica ocorre em 2% ou menos dos pacientes.

O E diminui a excreção renal do ácido úrico, aumentando a concentração sanguínea dos uratos; este efeito é possivelmente acentuado pelo uso da H e da piridoxina. Outras manifestações, como prurido, dermatite, dor abdominal, leucopenia, dores articulares, febre, cefaléia, confusão mental, desorientação e até alucinações, podem ocorrer.

Pirazinamida (Z)

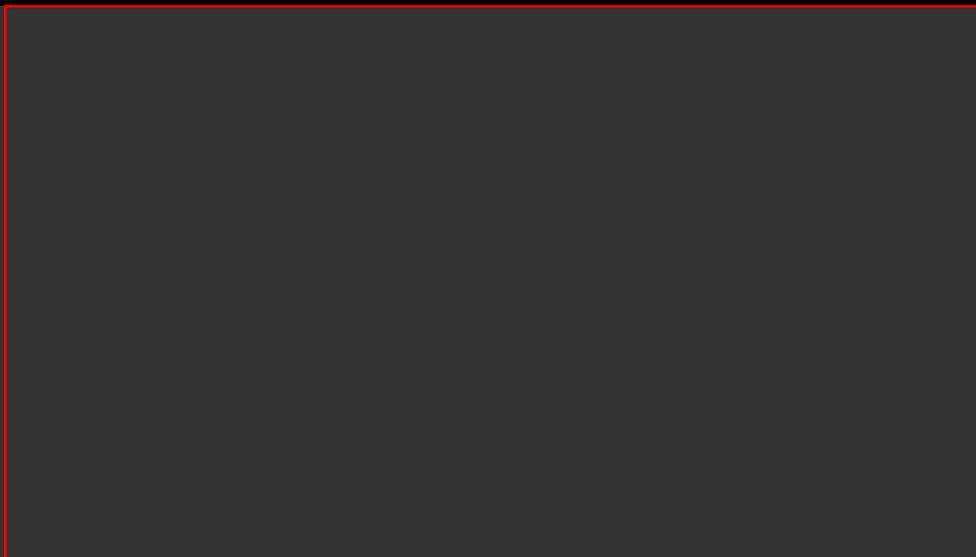
O comprometimento hepático é o mais importante, havendo necessidade de controle da sua função quando se usa a Z. No passado, com uso de doses mais elevadas, provocava hepatotoxicidade em 15% dos casos, alguns apresentando icterícia. Atualmente, usada em doses até 35mg/kg/dia, os EA para o lado do fígado diminuíram acentuadamente, sendo pouco freqüente a morte devido à insuficiência hepática. A Z não deve ser usada em portadores de hepatopatias, a menos que seja indispensável.

O uso dessa droga diminui a excreção dos uratos e podem ocorrer crises agudas de gota. As manifestações de hipersensibilidade são caracterizadas por febre e lesões cutâneas. Outras manifestações adversas são anorexia, náuseas, vômitos e disúria. O controle do diabetes é difícil nos pacientes em uso da Z.

Resultados do estudo

No período de 1990 a 1999 foram notificados 233 pacientes menores de 14 anos no ICF, 14 deles transferidos e 37 abandonaram o tratamento, sendo excluídos do estudo. Foram avaliados assim, 182 pacientes que completaram o tratamento, dos quais 94 (52%) do sexo feminino; 168 (92%) receberam BCG; a maior concentração de casos era entre 0-4 anos (50%); 132 casos da forma pulmonar e 50 da extrapulmonar. Doenças associadas predominantes foram asma (23%) e verminoses (13%). EA às drogas antituberculosas foram observados em 18 (10%) dos pacientes, predominando vômitos e náuseas (44%) e prurido (22%). Todos os 182 casos tratados, 87% dos quais com Esquema I, receberam alta cura. Não houve necessidade de suspensão ou substituição das medicações, sendo os paraefeitos contornados com medicação sintomática.

O estudo concluiu que os EA das drogas antituberculosas em crianças são infreqüentes, sendo as drogas usuais bem toleradas pela população estudada, com rara necessidade de suspensão do tratamento. Os dados encontrados corroboram com os achados na literatura.



Autores: Amorim VL, Ogata IS, Afiune JB, Ferreira MC, Kuribayashi SH, Fiuza de Melo FA;
Instituto Clemente Ferreira

Agência Paulista de Controle de Doenças

*BEPA - Av. Dr. Arnaldo, 351 - 12º andar s. 1218
Tel.: (11) 3066-8823 / 3066-8825
e-mail: bepa-agencia@saude.sp.gov.br*