

AS REAÇÕES ADVERSAS À RIFAMPICINA COM ESPECIAL REFERÊNCIA À INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA.

EDITORIAL

A Rifampicina é a droga bactericida mais potente contra micobactérias, principalmente contra o *M. tuberculosis* e *M. leprae*.

Tem sido usada extensivamente no tratamento da tuberculose e da hanseníase e os efeitos colaterais decorrentes desta terapia não são muito freqüentes a julgar pelos casos publicados na literatura médica.

GIRUNG há alguns anos atrás fez uma extensa revisão sobre este assunto utilizando os dados obtidos no tratamento da tuberculose. Segundo ele, as reações à rifampicina são mais graves e mais freqüentes quando a droga é administrada intermitentemente, isto é, uma vez, duas vezes por semana.

As reações adversas à rifampicina diária são incomuns e freqüentemente triviais. As mais comuns são as reações cutâneas e distúrbios gastrointestinais, mas também podem ocorrer disfunção hepática e púrpura trombocitopênica.

As reações cutâneas consistem, na maioria das vezes, de rubor acompanhado de prurido na face e couro cabeludo, acompanhado de vermelhidão e lacrimejamento dos olhos. Entre as reações gastrointestinais, podem ser observadas anorexia, náusea e dor abdominal leve e às vezes diarreia. A rifampicina pode provocar alterações hepáticas, mas elas na maioria das vezes, são leves principalmente naqueles pacientes com nenhuma história de dano hepático.

Há aumento transitório nas concentrações de transaminases séricas e outras anormalidades dos testes de função hepática, sugerindo uma disfunção hepato celular discreta. A púrpura trombocitopênica, com ou sem outros sintomas de sangramento anormal, pode ocasionalmente ocorrer, mas é mais freqüente durante a administração intermitente do antibiótico. A rifampicina intermitente pode causar também todas essas reações e também uma síndrome chamada de síndrome "gripal" e mais, dispnéia, choque, anemia

hemolítica aguda e insuficiência renal.

A síndrome "gripal" consiste de ataques de febre, arrepios de frio, mal estar, cefaléia, tontura e dores ósseas. Aparece entre o 3º e 6º mês do uso da droga e/ou 2 horas após sua administração. Episódios de dispnéia com ou sem choque podem ocorrer isoladamente, mas muitas vezes estão associadas à síndrome gripal.

A anemia hemolítica aguda é uma ocorrência incomum e a insuficiência renal que também é pouco freqüente pode aparecer como consequência dela ou do choque. A insuficiência renal também pode se instalar sem nenhuma causa desencadeante. A lesão renal mais comumente relatada é a necrose tubular aguda, mas também já foram descritos casos de nefrite intersticial e necrose cortical.

Cerca de 50 casos de insuficiência renal com nefrite intersticial estão citados na literatura causados pela rifampicina intermitente no tratamento da tuberculose.

Nos esquemas MDT propostos pela OMS em 1991, para o tratamento de hanseníase, a rifampicina é administrada uma vez por mês em dose supervisionada. Apesar da administração ser intermitente o período entre as doses de rifampicina é tão longo que os autores desde o início consideraram improvável a ocorrência de fenômenos colaterais graves.

Contudo KAR e ROY descrevem um caso de hanseníase multibacilar que desenvolveu insuficiência renal aguda durante a 22 dose de rifampicina mensal. O paciente no dia seguinte à administração do antibiótico desenvolveu febre leve, náusea, dores musculares e articulares e desconforto na região lombar. Apresentou também oligúria e depois anúria, com níveis sanguíneos de uréia de 60 mg/100ml e de creatinina 4,2 mg/100ml. Não havia icterícia e nem de

cianose. O paciente melhorou após terapêutica com furesemida mais monitoração do balanço hidro-eletrolítico. Ainda hospitalizado o paciente recebeu a 3a dose de rifampicina e o quadro de insuficiência renal aguda se repetiu, revertendo ao normal com o tratamento realizado. A rifampicina foi então interrompida definitivamente. Os autores consideram que este é provavelmente o 1 caso descrito de insuficiência renal aguda em pacientes com MDT e indagam quão freqüente será esta complicação com o uso desses novos esquemas terapêuticos e terminam o artigo dizendo que apesar esta complicação ser aparentemente rara é um motivo de preocupação, especialmente para aqueles que são tratados no campo.

Em 1986, DEDHIA et. al., descrevem um outro caso. Trata-se de um homem com máculas hipopigmentadas que recebeu no início do tratamento Dapsone somente e depois também Rifampicina 600 mg uma vez por semana. Após a 13g dose apresentou febre, mialgia e artralgia, apresentando novamente esses sintomas nas duas doses seguintes; logo em seguida a Rifampicina foi suspensa e os sintomas desapareceram. Depois a Rifampicina foi reintroduzida na dose de 600 mg, uma vez por mês, havendo recorrência da febre, artralgia e mialgia. Na dose seguinte, apresentou febre alta, mialgia, dor abdominal, vômitos, tonturas, artralgia e logo depois oligúria, com níveis altos de uréia e creatinina. O paciente foi hemodializado e melhorou. A biópsia renal revelou uma nefrite intersticial aguda com infiltrado de células mononucleares e eosinófilos.

PALANDE, em 1990, escrevendo sobre a toxicidade da Rifampicina, cita uma complicação séria, se bem que rara, e diz que começa a ser reconhecida no curso do tratamento da hanseníase. Trata-se da oligoanúria por necrose tubular ou nefrite intersticial e considera que são provavelmente devidos a mecanismos imunológicos, tanto que nesses casos de nefrite, anticorpos anti-Rifampicina têm sido encontrados muito frequentemente no sangue. Ele refere ter tido 3 casos desse tipo e todos os pacientes se restabeleceram, sendo que 2 deles tiveram que ser dializados.

GUPTA et al. referem mais dois casos. Um deles, um paciente "Borderline tuberculóide" iniciou tratamento com Dapsone 100 mg/dia., Clofazimina 200 mg/dia, Rifampicina 600 mg/mês. Na 8g dose de Rifampicina, 3 horas após, apresentou febre, abatimento, calafrios, dor lombar, náuseas, vômitos

e depois anúria. Ao exame físico estava pálido, icterico, com hálito acidótico e sonolento. Os exames de laboratório revelaram evidência de hemólise intravascular grave, hipercalemia e insuficiência renal. A biópsia renal foi consistente com necrose tubular aguda e os túbulos continham cilindros de pigmento. Submetido a diálise melhorou, mas inadvertidamente reiniciou a Rifampicina e 30 minutos após 600 mg da droga repetiu-se todo o quadro. O segundo caso, provavelmente um dimorfo, não fez uso do esquema MDT preconizado pela OMS. Iniciou o tratamento com Dapsone 100 mg por dia e depois, a Rifampicina foi adicionada na dose de 600 mg cada 2 semanas. Quatro meses mais tarde, no dia da administração da Rifampicina, ele apresentou dispnéia, vômitos, diarreia e em seguida edema generalizado. Ao exame ele estava pálido, edemaciado, com uréia e creatinina elevadas (210 mg/dl e 13,4mg/dl, respectivamente) e a biópsia renal revelou necrose tubular aguda com cilindros com pigmentos em alguns túbulos. Foi dializado e melhorou.

Em fevereiro de 1992 haviam no mundo todo 1.295.640 casos em MDT e 2.870.944 que já haviam terminado o tratamento.

Ajulgar pelo número de casos publicados o risco de reações adversas que foram evidenciados com esses esquemas terapêuticos é pequeno e menor ainda com referência à Rifampicina e em particular a insuficiência renal atribuída ao seu uso intermitente (uma vez ao mês).

Por isso chama a atenção o que vem acontecendo no Brasil com relação a esse assunto.

O regime Multidroga foi introduzido em nosso país em 1986 e sua implantação tem sido firme, mas lenta. Por isso em fins de 1991, com 250.066 casos em registro ativo, tínhamos em MDT 23,81 % do total dos casos em registro, percentagem bem menor dos outros países endêmicos em situação semelhante a nossa em relação ao número de doentes.

Mesmo assim vários casos com insuficiência renal foram notificados em alguns estados brasileiros, atribuídos a Rifampicina, e até óbitos. Um exame mais acurado dos dados existentes no prontuário de alguns desses casos não permitiu afirmar com certeza que a sintomatologia exibida pelos pacientes fosse realmente devido a rifampicina, mas em outros a sua participação no processo era negável.

Infelizmente todos esses casos brasileiros, cerca de 12, não foram publicados a não ser aquele descrito por Papaiordanou et. alli. Por isso se reveste

particular importância os casos estudados em Londrina, no Estado do Paraná e apresentados neste número.

Em São Paulo alguns desses casos trouxeram muita intranquilidade na implantação do MDT e alguns Centros de Saúde chegaram mesmo a ser negar a continuar com os regimes multi-droga propostos pela OMS, preocupada com as reações adversas. Na verdade, isso é perfeitamente compreensível, pois não é fácil para uma equipe de saúde, agora plenamente atuante com a introdução dos novos esquemas terapêuticos, ver um paciente 2 horas após ter recebido a dose mensal de rifampicina exibir sintomas e sinais de insuficiência renal aguda e às vezes ir à óbito sem a possibilidade de encaminhamento para um serviço especializado, por não existir, ou estar situado muito longe.

O Programa de Controle da Hanseníase e o Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretariada Saúde de São Paulo tiveram então a feliz iniciativa de elaborar um formulário para notificação pelos Centros de Saúde, de reações adversas atribuídas a MDT, para estudar o problema de maneira mais completa. Deste formulário constam além dos dados gerais do paciente e do seu tratamento, questões relativas aos exames realizados antes do início da terapêutica, a reações alérgicas, a outras drogas, a doenças concomitantes, a sinais e sintomas apresentados quando houver suspeita de uma reação adversa, os exames realizados nessa ocasião e a conduta tomada.

Esse estudo visa além de quantificar as reações adversas, também documentá-las e caracterizá-las com maior segurança, pois são inúmeros os relatos de casos com sinais e sintomas atribuídos à ação tóxica de medicamentos que compõem os esquemas multidroga que com uma análise mais cuidadosa acabam por não ter nenhuma relação com eles e estão apenas vinculados a fenômenos reacionais ou outras intercorrências devidas à própria doença.

Seja como for, o número de casos conhecidos e documentados no Brasil relacionados à insuficiência renal aguda causadas pelas doses mensais de Rifampicina e relativamente maior do que no resto do mundo onde o número de casos tratados com MDT é muito mais alto. Há poucas descrições desses casos na literatura mundial e a julgar pelos relatos de técnicos de outros países com grande experiência, e, com os quais entramos em contato, esse fenômeno

deve ser realmente muito raro.

Qual seria a explicação mais plausível para isto? Haveria uma diferença racial ou regional a uma predisposição às reações adversas e em particular para insuficiência renal aguda? Essa hipótese não parece provável, porque o número de casos não é tão grande assim para que se possa fazer uma tal inferência.

Talvez, o mais provável sejam as diferenças existentes entre o nosso país e os demais no desenvolvimento dos programas de controle. Aqui, em grande número de estados, a maior parte do trabalho é executado pelo médico que teria mais condições de detectar e individualizar os casos mais graves de reações adversas. Em outros países endêmicos são os paramédicos que assumem grande parte das tarefas, como a administração de medicamentos, busca de casos, diagnóstico, etc., e nem sempre tem a base necessária para identificar muitos efeitos colaterais relativos às drogas empregadas. É verdade que em nosso estado do Amazonas, em que as condições do trabalho de controle muitas vezes se identificam com aquelas de muitos países africanos e sudeste asiático, houve um caso de insuficiência renal aguda relatado, mas isso ocorreu em Manaus, um Centro de Referência Nacional. Quantos desses casos não poderiam ter ocorrido em pacientes que vivem ao longo dos rios e que na maior parte das vezes são assistidos apenas por paramédicos? Provavelmente, muitas reações adversas se confundem com outras patologias que acometem o homem do interior amazense.

De qualquer forma, mesmo admitindo-se que a insuficiência renal aguda causada pela Rifampicina administrada mensalmente seja um fenômeno raro, ele é grave e muitas vezes fatal. Por isso é necessário que se alerte as equipes de saúde e os pacientes quanto à possibilidade de sua ocorrência. Talvez, como sugere PALANDE, os pacientes devam permanecer algum tempo na unidade após ingerir a dose mensal ou ser orientado a voltar ao Centro de Saúde o mais depressa possível se sentir qualquer perturbação até dia seguinte à dose pulso da rifampicina.

Contudo, esses fatos, de maneira nenhuma contra indicam a utilização dos regimes multidroga propostos pela OMS face aos grandes benefícios trazidos por eles na luta contra a hanseníase.

D.V.A. OPROMOLLA

OPROMOLLA, D.V.A. As reações adversas à rifampicina com especial referência à Insuficiência renal aguda.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DEDHIA, N.M.; ALMEIDA, A.F.; KHANNA, V.B.; MITTAL, B.V. & ACHARYA, V.M. Acute renal failure -a complication of new multidrug regimen for treatment of leprosy. *Int J. Lepr.*, 54(3): 380-382, 1986.
2. GIRLING, D.J. Adverse reactions to rifampicin in antituberculosis regimens. *Journal of Anti-microbial Chemotherapy* 3:115-132, 1977.
3. GUPTA, A.; SAKHUJA, V.; GUPTA, K.L. & GHUGH, K.S. Intravascular hemolysis and acute renal failure following intermittent rifampin therapy. *Int J. Lepr.* 60(2):185-188, 1992.
4. KAR, H.K.; ROY, R.G. Reversible acute renal failure due to monthly administration of rifampicin in a leprosy patient. *Int J. Lepr.* 56(4): 835-839, 1984.
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNDAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE. Avaliação independente do programa nacional de controle e eliminação da hanseníase. **Relatório final**, Brasília, novembro de 1992, 294p.
6. NOORDEEN, S.K. Worldwide implementation of WHO/MDT and experiences gained. In: *Conference on Chemotherapy of Leprosy*, Greenville, 6-8 April. **Paper**. Geneva, World Health Organization, 1992.
7. PALANDE, D.D. Lapolychimiothérapie entraîne-t-elle des complications? /Editorial/. **Acta Leprológica** 7(2):105-107, 1990.
8. PAPAIOORDANOU, P.M. de O.; BRANCHINI, M.L.M.; GONÇALVES JÚNIOR, F.L.; AOKI, F.H.; BOCCATO, R.S.B.S.; RAMOS, M. de C.; PEDRO, R. de V. - Efeito adverso do uso intermitente de Rifampicina para tratamento de hanseníase. **Rev. inst. med. trop.** São Paulo, 30(5): 383-386, 1988.