

# INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA PELO USO DO ESQUEMA MULTIDROGA NA HANSENÍASE

Pedro A. GORDAN<sup>1</sup>  
 Cintia M. C. GRION<sup>2</sup>  
 Valdir de SOUSA<sup>3</sup>  
 Valêncio P. de CARVALHO<sup>3</sup>  
 Vinícius D. A. DELFINO<sup>4</sup>  
 Mauro F. MENDESS  
 Anar M. MATINI<sup>1</sup>  
 Altair J. MOCELIN<sup>1</sup>

**RESUMO** - Sete pacientes consecutivos, de um grupo de 283 portadores de Hanseníase em tratamento com esquema terapêutico multidroga (MDT), foram referidos ao Hospital Evangélico de Londrina e ao Hospital Universitário Regional Norte do Paraná, no período de 1989 a Novembro de 1991, devido a insuficiência renal aguda (I. R.A.). Nestes sete pacientes ocorreram oito episódios de IRA, acompanhados de epigastralgia (8/8), febre (6/8), vômitos (5/8), anúria (4/8), urina escura (4/8), dores ósseas acompanhadas de mialgias (5/8) e icterícia (3/8). Quatro pacientes necessitaram tratamento dialítico, e três foram submetidos à biópsia renal que demonstrou Nefrite Túbulo Intersticial Aguda. Os autores atribuem estas manifestações ao uso intermitente da rifampicina e sugerem cuidados a serem observados quando se usa esquema multidroga (MDT).

**Palavras chave:** Insuficiência Renal Aguda. PQT. Hanseníase.

## 1. INTRODUÇÃO

Desde a sua introdução, em 1969, a rifampicina tem sido largamente utilizada em tratamentos contínuos de infecções crônicas, notadamente, a tuberculose. Com os trabalhos de Opromolla<sup>23</sup> et al ela tem sido administrada

intermitentemente, em dose única mensal, associada à clofazimina, dapsone e talidomida no tratamento da Hanseníase.

As vantagens da administração vigiada, única e mensal, com eficácia semelhante ao uso contínuo tem, porém, um custo, representado por maior incidência de efeitos colaterais, como

- 
- 1- Professor Adjunto de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.
  - 2- Mostrando do Curso de Pós-Graduação do Departamento de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.
  - 3- Residente do Depto. de Clínica Médica (Nefrologia) do Hospital Evangélico de Londrina.
  - 4- Médico Nefrologista do Hospital Evangélico de Londrina.
  - 5- Professor Assistente de Dermatologia do depto. de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina. Médico da Sociedade Humanitas (S. Jerônimo da Serra - PR).

GORDAN, P.A. Insuficiência renal aguda pelo uso do esquema multidroga na hanseníase.

"flu-like syndrome", toxicidade hepática<sup>17,30</sup>, trombocitopenia<sup>2</sup>, anemia hemolítica<sup>31, 25</sup> e insuficiência renal aguda<sup>5,6,8,9,11,19</sup>.

O comprometimento renal induzido pela rifampicina, descrito inicialmente por Poole<sup>28</sup> et al caracteriza-se por graus variados de disfunção renal, associados a achados histopatológicos de nefrite intersticial<sup>33,7</sup>.

Descrevemos aqui oito episódios de insuficiência renal aguda ocorridos em sete pacientes portadores de hanseníase, de um universo de 283 pacientes multibacilares, que recebiam doses mensais intermitentes de rifampicina, fazendo parte de esquema terapêutico multidroga (MDT) preconizado pela Organização Mundial de Saúde (O.M.S.).

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS:

Foram incluídos no estudo sete pacientes consecutivos que foram referidos ao Hospital Evangélico de Londrina e ao Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, no período de Agosto de 1989 a Novembro de 1991, devido a insuficiência renal aguda (I.R.A.) ocorrida durante o tratamento de Hanseníase com esquema terapêutico multidroga (MDT).

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica e laboratorial inicial, sendo, então, seguidos até a normalização da função renal.

Biópsia renal percutânea foi realizada em três pacientes. Os fragmentos obtidos foram corados por Hematoxilina - Eosina, Ácido Periódico de Schiff, Prata e Tricrômico de Masson. A imunofluorescência foi realizada em tecido congelado, usando-se anti-soros, Anti IgG, IgM, Fibrinogênio e Complemento.

## 3. RESULTADOS:

Quatro homens e três mulheres com idades variando de 35 a 65 anos em tratamentos de hanseníase com esquema multidroga (MDT) que, além de doses mensais de rifampicina, (600mg), incluía também clofazimina, dapsona e/ou talidomida, foram referidos ao Hospital Universitário Regional Norte do Paraná e Hospital Evangélico de Londrina entre Agosto de 1989 a Novembro de 1991 (Tabela 1). Todos apresentavam quadro de insuficiência renal aguda na admissão. A Tabela 2 mostra os sinais, sintomas e evolução clínica dos pacientes. Na maioria deles o quadro de insuficiência renal ocorreu após a 2<sup>o</sup> dose do esquema mensal e em todos os casos foi precedido por sintomas gerais: mal-estar, mialgias, febre e dores ósseas (síndrome "flu-like"). Evidência de comprometimento hepático cursando com icterícia, colúria e discreta elevação dos níveis de transaminases foi detectado em três dos oito episódios. Sinais de hemólise com queda do

**TABELA 1-** Dados demográficos dos pacientes, drogas utilizadas e formas de doença.

(B) = Biópsia Renal; R= Rifampicina; C=Clofazimina; D= Dapsona; L=Lepromatosa; DM=Dimorfa  
\* = mesmo paciente

PAC/CASO	SEXO	IDADE	DROGAS	FORMA DA DOENÇA
JTS 1*	M	46	RD	L
JTS 2*	M	46	RD	L
MRM 3	F	35	RCD	L
MR 4	F	57	RCDT	L
VHG 5	M	35	RC	DM
AF 6 (B)	M	53	RCD	L
MAM 7 (B)	F	54	RCD	L
AFR 8 (F3)	M	65	RCD	L

**TABELA 2-** Resumo do quadro clínico dos casos.

Início Súbito	8/8	Urina Escura	4/8
Epigastralgia	8/8	Dores Ósseas	5/8
Vômitos	5/8	Diálise	4 / 8
Febre	6/8	Icterícia	3/8
Oligoanúria	4/8	Mialgias	5/8

**TABELA 3**

- Resumo dos principais dados laboratoriais: **Cr**= Creatinina; **Ht** = Hematócrito; **Hb** = Hemoglobina; **LT**= Leucócitos Totais; **RET**= Reticulócitos; **TGO** =**Transaminase** Glutâmica Oxalacética; **TGP** = Transaminase Glutamânica Pirúvica; **BT** = Bilirrubinas Totais. = mesmo paciente

CASO	Cr mg/dl	Ht %	Hb g/L	LT 103	EOS. %	RETIC. %	TGO UI	TGP UI	BT mg/dl
1*	12,7	33	10,5	16.0	23%	NR	32	70	2,54
2*	12,0	37	11,8	10.4	14%	1,5%	46	20	7.07
3	12,0	24	7,2	6.6	2%	NR	NR	NR	A
4	12,35	27	8,4	9.1	10%	0,6%	NR	NR	A
5	1,8	31	10,1	13.7	0/o	3,5%	31	47	0,85
6	13,15	38	12,8	8.8	8%	NR	NR	NR	A
7	14,8	20	6,5	20.0	OP0	NR	20	44	4,24
8	6,89	25	8,4	4.7	6%	NR	NR	NR	A

hematócrito e reticulocitose foi detectada em um dos casos (Tabela 3).

Eosinofilia periférica foi significativa em cinco casos e não foi detectada eosinofília em qualquer um dos episódios. A biópsia renal, realizada em três pacientes, revelou nefrite túbulointersticial com glomérulos normais, túbulos com alterações degenerativas em região medular e interstício com grande número de eosinófilos e denso infiltrado inflamatório e a imunofluorescência foi negativa em todos eles.

Houve necessidade de diálise em quatro dos oito episódios de I.R.A.. O tempo de permanência intra-hospitalar foi em média  $10,6 \pm 5,02$  dias (4a 19 dias).

A evolução foi favorável em todos os

pacientes, havendo normalização da função renal após a suspensão da droga em todos os casos depois de um período de tempo que variou de alguns dias a várias semanas.

#### 4. DISCUSSÃO:

A insuficiência renal aguda relacionada ao uso de rifampicina tem sido reconhecida como um efeito colateral severo e infrequente, porém não raro.

A I.R.A. é precedida por manifestações gerais de mal-estar, dores abdominais, sintomas gastrointestinais (náuseas e vômitos), dores ósseas, mialgias e pode ser acompanhada de

sinais de hepatotoxicidade e/ou desordens hematológicas (hemólise e trombocitopenia)<sup>21</sup>

<sup>29, 10</sup>

Acredita-se que estas manifestações estejam relacionadas ao uso intermitente da droga <sup>24,27,16,32,</sup> embora já tenham sido descritos casos de I.R.A. durante o seu uso contínuo <sup>10,18,</sup> havendo correlação entre o aumento da dosagem e a incidência de efeitos colaterais <sup>21.</sup>

Desequilíbrio hidroeletrólítico provocado por vômitos<sup>10</sup> e isquemia renal devida ao aumento da Atividade da Renina Plasmática <sup>12,</sup> têm sido implicados na gênese da lesão renal. Entretanto, o fato de estas reações serem mais comuns com o uso intermitente da rifampicina e raramente ocorrem com o uso contínuo sugere um mecanismo imunológico para o quadro. A rifampicina funcionaria como um hapteno que, ligado a proteínas plasmáticas, ativaría o sistema imune e levaria à formação de anticorpos <sup>15,18.</sup> Durante o período de interrupção da droga ocorreria síntese de anticorpos que alcançariam níveis críticos e, quando da sua readministração, conduziriam a reações de hipersensibilidade provocando as lesões e o aparecimento dos sintomas. Testes imunológicos revelam presença de anticorpos anti-rifampicina<sup>20,</sup> porém esses resultados não são constantes e existem

pacientes que têm anticorpos detectáveis sem desenvolver, no entanto, lesões de hipersensibilidade.

Não podemos também excluir a possibilidade de uma ou várias drogas associadas estarem desempenhando um papel fisiopatológico no quadro, potencializando a toxicidade ou ampliando a reação imunológica determinada pela rifampicina.

Os achados histopatológicos revelam lesão túbulo intersticial na maioria dos casos publicados<sup>22</sup> com lesões glomerulares mais raras <sup>14,15.</sup> Os estudos de imunofluorescência na sua maioria foram negativos com algumas exceções <sup>3,1,13,28.</sup> Os achados nos casos por nós biopsiados demonstram nefrite túbulo-intersticial com imunofluorescência negativa.

Concluimos que os pacientes submetidos a esquemas multidroga ou ao uso intermitente de rifampicina deverão ser monitorados com avaliação da função renal, hepática e estudo hematológico nos dias subseqüentes à sua administração. Aqueles pacientes que apresentarem sintomatologia exuberante após o uso da droga deverão ser vigiados cuidadosamente e esquemas alternativos de tratamento considerados.

**ABSTRACT** - From August 1989 to November 1991, two hundred and eighty three leprosy patients were on Multiple Drug Therapy (MDT), wich consisted of monthly supervised administration of rifampicin, clofazimine, dapson and/or thalidomide. Seven of them developed acute renal failure. Four men and three women were admitted to two General Hospitals (Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná and Hospital Evangélico de Londrina) in Londrina - PR. - Brazil, usually just after the second time they took their drugs. The patients complaints were abdominal cramps, nausea and "flu-like" syndrome (malaise, fever, myalgia and bone pain). They also passed dark brown urine and became oliguric. Three had evidence of liver damage with choloria and icterus. One patient in whom the treatment has not been, unintentionally, interrupted had two episodes of severe acute renal failure. All patients fully recovered, but dialysis therapy was neede in four. Three patients had a renal biopsy that showed normal glomeruli and tubulointerstitial nephritis with an inflammatory monuclear cell infiltrate, eosinophilis and edema in intestitium. The acute renal failure in this leprosy patients is attributed to the intermittent use of rifampicin. All patients on that schedule should be carefully monitored for allergic reactions and signs and symptoms described above and special attention should be paid to renal function. Immediate withdrawal of the drugs and fluids and eletrolytes administration should be properly done in order to prevent oliguric renal failure.

**Key Words:** Acute Renal Failure. MDT. Leprosy.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALQUIER, P.; DENIS, J.; ACHARD, J. Insuffisance rénale aigue due à la rifampicine. **Nouv. Presse méd.**, 6: 653, 1977.
2. BLAJCHMAN, M. A.; LOWRY, R. C.; PETTIT, J. E.; STRADLING, P. Rifampin-induced immunethrombocytopenia. **Brit. méd. J.**, 3: 24,1970.
3. CHAN, W. C.; O'MAHONEY, G.; SISTER, M.; YU, R. Y. H.; YU, D. Y. O. Renal failure during intermittent rifampicin therapy. **Tubercle**, 56: 191, 1975.
4. COCHRAN, M.; MOORHEAD, P.J.; PLATTS, M. Permanent renal damage with rifampicin. **Lancet**, 1:1.428,1975.
5. CORDONNIER, D.; GUIGNIER, M.; DEBRU, J. L.; CHENAIS, F.; MULLER, J. M.. Insuffisance rénale aigue après rifampicine. **Nouv. Presse méd.**, 2 2.691, 1973.
6. CORDONNIER, D.; MULLER, J. M.. Acute renal failure after rifampicin. **Lancet**, 2: 1.364-65,1972.
7. COVARSI, A.; GONZALO, A.; RAMA, H.. Fracasso renal agudo por rifampicina. **Revista clin. esp.**, 142 1 79-1 81,1976.
8. DECROIX, G.; PUJET, J.C.; HOMBERG, J.C.; FELDMAN, A.; KLEINKNECHT, D.. Insuffisance rénale aigue due à la rifampicine. **Nouve Presse méd.**, 2 2.093- 95, 1973.
9. DEVULDER, B.; LELIEVRE, G., CAPIER, P.; TACQUET, A..Insuffisance rénale aigue due à la rifampicine. **Nouve Presse méd.**, 40: 2.691-92,1973.
10. ERRASTI, P.; OTERO, R.; PURROY, A. Hepatopatia e insuficiência renal guda funcional por rifampicina. **Rev. clin. esp.**, 149: 295-298, 1978 .
11. FLYNN, C.T.; RAINFORD, D.J.; HOPE, E.. Acute renal failure and rifampicin: danger of unsuspected intermittent dosage. **Brit méd. J.**, 2.482,1974.
12. GERMANN, H.J.; HOPPE-SEYLER, G.F.; BOESKEN, W.H. Akutes nierenversagen nach rifampicin. **DL méd. wschr.**, 99:1.454- 57, 1974.
13. GIRLING, D.J.. "Side effects during intermittent rifampicin therapy". **Scand. J. resp. dis.**, 84:119,1973.
14. GIRLING, D.J.; MITCHISON, D.A.. Sensitivity to rifampicin. **Brit méd. J.**, 2:114, 1974.
15. GUTIERREZ, J.A.; GARBAYO, A.; PASTOR, L.; MADRAZO, J.L.; BARRAU, J.; GONZALES, C.; MUNOZ, J.R.. Fracasso agudo por rifampicina. Glomerupatia anúrica secundária a rifampicina. **Rev. clin. esp.**, 149: 89-91,1978.
16. KLEINKNECHT, D.; HOMBERG, J.C.; DECROIX, G.. Acute renal failure after rifampicin. **Lancet**, 1:1.238-39,1972.
17. LEES, A.W.; ASGHER, B.; HSAHAM, M.A.; SINHAR, B.N.. Rifampicin induced acute renal failure. **Brit. J. dis. chest.**, 64: 90, 1970.
18. LOLLGEN, H. and BOLT, J.P.. Zwemaliges nierenversagen bei kontinuierlicherthérapie mit rifampicin. **Munch. med. wschr.**, 115: 913-915,1973.
19. MARTIN, J.O.;MORALES, A.L.; FERNANDEZ, P.L.; ANDRES, G.A.; CORDOBA, F.P.; MEJIAS, A.P.. Fracaso renal agudo por rifampicina: presentación de un caso. **Rev. clin. esp.**, 147: 519-521, 1977.
20. MAURI, J.M.; FORT, J.; BARTOLOME, J.; CAMPS, J.; CAPDEVILA, L.;MORLANS. M.; MARTIN-VEGA; PIERA, L..Antirifampicin antiboides in acute rifampicin-associated renal failure. **Nephron**, 31: 177-79,1982.

GORDAN, P.A. Insuficiência renal aguda pelo uso do esquema multidroga na hanseníase.

21. NESSI, R.; DOMENICHINI, E.; FOWST, G.. Allergic reactions during rifampicin treatment: a review of published cases. **Scand. J. resp. dis.; suppl., 84:** 15-19, 1973.
22. NESSI, R.; BONOLDI, G.L.; REDAELLI, B.; FILIPPO, G.. Acute renal failure after rifampicin: a case report and survey of the literature. **Nephron, 16:** 148-59, 1976.
23. OPROMOLLA, D.V.A.; TONELLO, C.J.S.; McDOUGALL, A.C.; YALWALKAR, S.J.. A controlled trial to compare the therapeutic effects of dapsone in combination with daily or once-a-month rifampicin in patients with lepromatous leprosy. **Int. J. lepr., 49:** 393-97, 1981.
24. OTERO, A.; TEMES MONTES, X.L.; SANCHES-GUISANDE, D.; VEGA, F.; CALVO PESTONIT, M.; TELES RAMOS, J.L.. Insuficiencia renal aguda secundaria al tratamiento discontinuo con rifampicina. **Rev. clin. esp., 161:** 63-64, 1981.
25. PAPAIOORDANOU, P.M.O.; BRANCHINI, M.L.M.; GONÇALVES Jr., F.L.; AOKI, F.H.; BOCCATO, R.S.B.S.; RAMOS, M.C.; PEDRO, R.J.. Efeito adverso do uso intermitente de rifampicina para tratamento de hanseníase. **Rev. inst. med. trop. São Paulo, 30:** 383-86, 1988.
26. POOLE, G.; STRADLING, P.; WORLLEDGE, S.. Potentially serious side effects of high- dose twice-keekly rifampicin. **Brit. med. J., 3:** 343, 1971.
27. RAMGOPAL, V.; LEONARD, C.; BHATENA, D.. Acute renal failure associated with rifampicin. **Lancet, 1:** 195-96, 1973.
28. RISKÅ, M.; MATTSON, K.; COCK, B.; FORSSTROM, J.. Acute renal failure subsequent to the administration of rifampicin. **Scand. J. resp. dis., 57:** 83, 1976.
29. ROTHWELL, D.L.; RICHMOND, D.E.. Hepatorenal failure with self-initiated intermittent rifampicin therapy. **Brit. med. J.; 2.** 481-82, 1974.
30. SEUFERT, C.D.. Acute renal failure after rifampicin therapy. **Scand. J. resp. dis.; suppl., 84:** 174, 1973.
31. SORS, C.; SARRAZIN, A.; HOMBERG, J.C.. Accidents hémoliques récidivants d'origine immunoallergique au cours d'un traitement intermittent par la rifampicine. **Rev. tuberc. pneum., 36:** 405, 1972.
32. STRADLING, P.. Side effects observed during intermittent rifampicin therapy. **Scand. J. resp. dis.; suppl., 84:** 129-131, 1973.
33. WEINBERG, A.; BARONE, A.A.; SALDANHA, L.B.; SHIROMA, M.. Acute renal failure after rifampicin. **Rev. inst. med. trop. São Paulo, 26:** 341-45, 1984.
34. ZURITA, A.A.; DALMAU, M.; PIZA, C.; MOREY, A.; ULL, M.; CASELLAS, G.; CALLE, F.. Fracaso renal agudo por rifampicina. **Rev. din. esp.; 150:** 209-210, 1978.