

## **EFEITO ADVERSO DO USO INTERMITENTE DE RIFAMPICINA PARA TRATAMENTO DE HANSENÍASE**

**Priscila Maria de Oliveira PAPAORDANOU (1), Maria Luiza Moretti BRANCHINI (1), Fernando Lopes GONÇALES JÚNIOR (1), Francisco Hideo AOKI (1), Raquel Silveira Bello Stucchi BOCCATO (1), Marcelo de Carvalho RAMOS (2) & Rogério de Jesus PEDRO (3)**

### **RESUMO**

Os autores apresentam um caso de insuficiência renal aguda, hemólise aguda e trombocitopenia relacionada ao uso intermitente de Rifampicina para tratamento da Hanseníase. Estas reações adversas são observadas com extrema raridade na literatura mundial. A evolução da paciente foi benigna havendo recuperação total da função renal e regressão completa das alterações hematológicas. Este foi o primeiro registro no Brasil dos efeitos adversos da Rifampicina no tratamento de Hanseníase. São discutidos os principais aspectos patogênicos das alterações apresentadas e fez-se revisão da literatura existente sobre o assunto.

**UNITERMOS:** Insuficiência renal aguda; Hemólise aguda; Trombocitopenia; Hanseníase.

### **INTRODUÇÃO**

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda Rifampicina (RMP) para o tratamento da Hanseníase (MH) multibacilar e paucibacilar, sendo utilizados diferentes esquemas terapêuticos. Após os trabalhos pioneiros de OPROMOLLA et al<sup>17</sup>, ficou consagrado seu uso em dose mensal.

Os efeitos colaterais com a terapia contínua são mínimos e estão relacionados principalmente a hepatotoxicidade<sup>13</sup>. Entretanto uma incidência elevada de reações adversas tem sido descrita com o tratamento intermitente ou descontínuo<sup>20,24</sup>, a hemólise aguda é observada com extrema raridade existindo na literatura cerca de 15 casos descritos<sup>3,5,9,11,21</sup>. Outra reação adversa incomum é a insuficiência renal aguda que pode ocorrer associada à hemólise ou como um fenômeno isolado<sup>2,4,6,10,16</sup>. O comprometimento

renal induzido pela RMP se expressa por nefrite intersticial podendo ocorrer "deficit" funcional de graus variados. Já foram relatados na literatura após a observação inicial de POOLE et al<sup>18</sup> 83 casos deste tipo de alteração.

Neste artigo relatamos um caso de uma paciente com MH forma Virchowiana em uso de RMP (1.200 mg) mensalmente que desenvolveu hemólise aguda, trombocitopenia e insuficiência renal aguda.

### **RELATO DO CASO**

Paciente do sexo feminino, branca, 65 anos, natural e procedente de Campinas, Estado de São Paulo, foi admitida no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas em 24 de agosto de 1987, com história de vômitos, diarreia e febre alta de início súbito.

(1) Professor Assistente da Disciplina de Doenças Transmissíveis da Faculdade de Ciências Médicas — UNICAMP — Campinas, São Paulo, Brasil.

(2) Professor Assistente Doutor da Disciplina de Doenças Transmissíveis da Faculdade de Ciências Médicas — UNICAMP — Campinas, São Paulo, Brasil.

(3) Professor Assistente Doutor, Chefe da Disciplina de Doenças Transmissíveis da Faculdade de Ciências Médicas — UNICAMP — Campinas, São Paulo, Brasil.

**Endereço para correspondência:** Prof. Dr. Rogério de Jesus Pedro — Disciplina de Doenças Transmissíveis da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Caixa Postal 1170. CEP 13100 Campinas, São Paulo, Brasil.

Apresentava MH forma Virchowiana diagnosticado há 20 anos, vinha fazendo acompanhamento médico no Serviço de Saúde Pública utilizando sulfona 100 mg por dia, que tomava regularmente desde o diagnóstico. Negava qualquer outro antecedente mórbido.

Há três meses, por ter apresentado biópsia de lesão de pele com baciloscopia positiva, foi acrescentado ao esquema terapêutico RMP em dose mensal de 1200 mg. Após as duas primeiras doses não verificou nenhum efeito colateral. A última dose foi ingerida aproximadamente uma hora antes do início dos sintomas atuais.

Ao exame clínico a paciente se apresentava em regular estado geral, toxemiada, com icterícia conjuntival ++/4+. Apresentava PA = 90X60 mmHg, T° 39,5°C, Pulso e FC = 100 bat/min. Madarose bilateral, atrofia de iminência tenar e hipotenar bilateralmente. Mancha hipocrômica em antebraço e terço proximal com hipostesia no local. Espessamento cubital bilateral. Fígado a um cm do rebordo costal direito doloroso à palpação. O restante do exame físico especial não apresentava alterações relevantes.

Exames laboratoriais: Hb = 9,9 mg%. Htc = 27,4%. VCM: 84 fl. HCM = 33,2. Anisocitose, policromatofilia, hemáceas com corpúsculos de Howell Jolly. Leucócitos = 17.200 mm<sup>3</sup> (13, 40, 43), 0, 0, 3, 1; plaquetas = 4.200 mm<sup>3</sup>.

Coombs direto e indireto negativos. Uréia = 124 mg%; creatinina = 3,3 mg%; Na = 140 mEq/l; K = 5,0 mEq/l; glicemia = 6,1 mg%, TGO = 8U/l, TGP = 7U/l; fosfatase alcalina = 39U/l; Bilirrubinas totais = 14,3 mg% (BI = 8,9 mg%; BD = 5,4 mg%) Hemoculturas (03 amostras negativas). HbsAg = negativo. Protozoário com *Strongyloides stercoralis*. Ecografia abdominal mostrou fígado de volume, morfologia e padrão sonográficos normais, discreta esplenomegalia, rins normais (D = 10,5 x 5 cm; E = 10,5 x 5,7 cm), vesícula biliar e pâncreas sonograficamente normais.

Após 24 horas de internação a paciente não mais apresentou febre.

Apesar da pronta e correta hidratação, a evolução foi com anúria, sendo então submetida à diálise peritonial, num total de três sessões, quando então a paciente entrou em fase poliúrica da insuficiência renal aguda e retornou a função renal normal.

A icterícia regrediu progressivamente chegando a níveis normais de bilirrubinas oito dias após a internação.

Os níveis de hematimetria se mantiveram constantes durante a internação.

Não ocorreram fenômenos hemorrágicos e os níveis de plaquetas retornaram aos valores normais no décimo dia de internação.

Teve alta em ótimas condições clínicas para dar continuidade ao tratamento de MH.

## COMENTÁRIOS

Pelos dados da história da paciente, considerando o início abrupto das manifestações clínicas relacionado diretamente à ingestão de RMP, as alterações laboratoriais e a evolução clínica, com exclusão de qualquer outra etiologia para o quadro apresentado, consideramos que a RMP poderia ser responsabilizada. A paciente que nós acompanhamos desenvolveu quadro de hemólise, trombocitopenia e insuficiência renal aguda precedidos por febre e sintomas gastrointestinais logo após o uso de RMP em esquema intermitente para tratamento de MH forma Virchowiana.

As publicações existentes sugerem que estas complicações aparecem quase que exclusivamente nos pacientes em tratamento intermitente ou irregular<sup>15,16,18,24</sup>.

Os relatos na literatura de insuficiência renal aguda causada pela RMP foram documentados com uso de terapia intermitente (duas a três vezes por semana) para o tratamento de tuberculose<sup>2,5,16,18</sup> com exceção de dois<sup>6,10</sup> em que a droga foi utilizada mensalmente para o tratamento de MH seguindo a orientação da OMS (um deles com hemólise associada).

O envolvimento renal usualmente se apresenta com febre e sintomas gastrointestinais<sup>6</sup> como ocorreu no caso por nós relatado. Ocasionalmente não ocorrem sintomas antecedendo o quadro<sup>4</sup>.

A patogênese da lesão renal ainda não está totalmente esclarecida. Tem sido detectados altos títulos de anticorpos anti RMP nos pacientes em terapia intermitente ou descontínua que desenvolvem insuficiência renal. Estes estudos sugerem que as reações nefrotóxicas consideradas severas (insuficiência renal que necessita diálise) ocorrem em maior frequência nos pacientes em terapia descontínua, sendo que o período de descontinuidade variou de quatro dias até dois meses. As reações consideradas leves (insuficiência renal transitória) ocorrem com maior frequência nos pacientes em uso intermi-

tente, sendo que os intervalos foram semanais ou bissemanais<sup>11,16,18</sup>.

A complicação renal geralmente é doença autolimitada e quase todos os pacientes, com raras exceções<sup>1</sup>, recuperam a função renal com tratamento de suporte adequado. A paciente por nós acompanhada apresentou quadro severo apesar do tratamento intermitente com intervalo mensal, mas teve recuperação completa da função renal.

A hemólise aguda relacionada a RMP tem sido observada raramente e somente em pacientes submetidos à terapia descontínua ou irregular, sendo a recuperação completa com a suspensão da droga<sup>3,5,9,20,21</sup>. São descritos desde quadros leves com hemólise discreta frequentemente associada à "Flu-síndrome"<sup>15</sup> até quadros severos com hemólise maciça<sup>11</sup>. Nossa paciente apresentou hemólise branda, com reversão completa clínica e laboratorial após o quarto dia da ingestão da droga. Nós consideramos a hemólise não como causa direta da insuficiência renal mas como um achado concomitante causado por possível reação antígeno anticorpo induzida pela droga.

O mecanismo de indução de hemólise pela RMP parece semelhante ao descrito por SCHULMAN para a quinidina<sup>7,19</sup>. As duas são moléculas relativamente pequenas que se aderem às proteínas do plasma, induzindo assim a produção de anticorpos específicos contra elas. Quando a droga é administrada a um indivíduo "sensibilizado", imunocomplexos formados por anticorpo, droga e proteína aderem às células sanguíneas (glóbulos vermelhos e plaquetas). Quando o complemento é ativado ocorre citólise rapidamente.

Assim como a hemólise, a trombocitopenia tem sido relatada com o uso intermitente de RMP, sendo descrito um caso com epistaxe e sangramento gengival<sup>18</sup>, outro com púrpura generalizada<sup>8</sup>, e um caso relatado de síndrome hemorrágica grave com número de plaquetas normal, no qual o exame histopatológico (necropsia) sugeria lesão de endotélio vascular que provavelmente foi o sítio da reação antígeno-anticorpo<sup>24</sup>. POOL et al encontraram trombocitopenia em 6% de todos os pacientes em terapia intermitente<sup>18</sup>.

A paciente por nós acompanhada atingiu níveis baixos de plaquetas mas não apresentou fenômenos hemorrágicos.

Nós não temos facilidade no Brasil para dosar anticorpos anti RMP e por este motivo o

mecanismo fisiopatogênico que levou ao quadro descrito está sendo aventado por suposição, em coerência com os conhecimentos adrede relatados.

A OMS estima que existem 12 milhões de doentes da hanseníase no mundo. No Brasil existem áreas de alta endemicidade como a Amazônia, em que a prevalência pode atingir, em algumas áreas, 40/1000 habitantes. Apesar dessa alta prevalência da doença, no nosso país não há nenhum relato de efeitos adversos da RMP relacionado ao seu tratamento. Os três casos descritos de insuficiência renal aguda no Brasil estavam relacionados ao tratamento diário com RMP para tuberculose<sup>12,14,22</sup>.

Com a divulgação feita pela OMS<sup>23</sup> dos benefícios do tratamento mensal com RMP para o tratamento de MH, supomos que estas complicações deverão surgir com maior frequência.

## SUMMARY

### Adverse effect of the intermittent use of rifampin for leprosy treatment

The authors present a case of acute renal failure, acute hemolysis and thrombocytopenia due to intermittent use of Rifampin for leprosy. These adverse reactions have rarely been described in the medical literature.

During follow up there was recovery of renal function and complete remission of the hematological alterations.

To our knowledge, this has been the first report of such adverse effects of Rifampin during leprosy therapy in Brazil.

Pathogenetic aspects are discussed and current literature is reviewed.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COCHRAN, M.; MOORHEAD, P.Y. & PLATTI, M. — Permanent renal damage with rifampicin. *Lancet*, 1:1428, 1975.
2. COHN, J.R.; FYE, D.L.; SILLS, J.M. & FRANCOS, G.C. — Rifampicin induced renal failure. *Tubercle*, 66:289-293, 1985.
3. CONEN, D.; BLUMBERG, A.; WEBER, S. & SCHUBOTHE, H. — Hämolytische Krise und akutes Nierenversagen unter Rifampicin. *Schweiz. med. Wschr.*, 15:558-561, 1979.
4. CORDONNIER, D. & MULLER, J.M. — Acute renal failure after rifampicin. *Lancet*, 2:1364-1365, 1972.
5. CRIEL, A. & VERWILGHEN, R.L. — Intravascular haemolysis and renal failure caused by intermittent Rifampicin treatment. *Blut*, 40:147-150, 1980.

6. DEDHIA, N.M.; ALMEIDA, A.F.; KHANNA, U.B.; MITTAL, B.V. & ACHARYA, V.M. — Acute renal failure: a complication of new multidrug regimen for treatment of leprosy. *Int. J. Leprosy*, 54:380-382, 1986.
7. GARATTY, G. & PETZ, L.D. — Drug induced immune hemolytic anemia. *Amer. J. Med.*, 58:398-407, 1975.
8. HARRIS, J.W. — Studies on the mechanism of a drug — induced hemolytic anemia. *J. Lab. clin. Med.*, 47:760-775, 1956.
9. HASSE, W.; POHLE, H.D.; WARNECKE, F. & WIEK, K. — Hamolytische Krise durch Rifampicin. *Praxis Pneumol.*, 25:466-468, 1971.
10. KAR, H.K. & ROY, R.G. — Reversible acute renal failure due to monthly administration of rifampicin in a leprosy patient. *Indian. J. Leprosy*, 56:835-839, 1984.
11. LAKSHMINARAYAN, S.; SAHN, S.A. & HUDSON, L.D. — Massive haemolysis caused by rifampicin. *Brit. med. J.*, 2:282-283, 1973.
12. LINHARES FURTADO, A.S.; FALCÃO, M.; GOMES, E. & MARQUES, A. — Insuficiência renal aguda com a administração de Rifampicina. *Médico*, 66:35-40, 1973.
13. LEES, A.W.; ASGHER, B.; HASMAN, M.A. & SINHAR, B.N. — *Brit. J. Dis. Chest*, 64:90, 1970.
14. MARQUES, S.A.; ABREU BARRETO, J.M.; GOMES ERMIDA, J. & SANTOS MOREIRA, A. — Insuficiência renal aguda provocada pela Rifampicina. *Médico*, 68:385-387, 1973.
15. MATTSON, K. & JANNE, J. — Mild intravascular haemolysis associated with flu-syndrome during intermittent rifampicin treatment. *Europ. J. resp. Dis.*, 63:68-72, 1982.
16. NESSI, R.; BONOLDI, G.L.; REDAELLI, B. & DIFILIPPO, G. — Acute renal failure after rifampicin: a case report and survey of the literature. *Nephron*, 16:148-159, 1976.
17. OPROMOLLA, D.V.A.; TONELLO, C.J.S.; Mc-DOUGALL, A.C. & YALWALKAR, S.J. — A controlled to compare the therapeutic effects of dapsone in combination with daily or once-month rifampicin in patients with lepromatous leprosy. *Int. J. Leprosy*, 49:393-397, 1981.
18. POOLE, G.; STRADLING, P. & WORLLEDGE, S. — Potentially serious side effects of high-dose twice weekly rifampicin. *Brit. med. J.*, 3:343-347, 1971.
19. SHULMAN, R.R. & RALL, J.E. — Mechanism of blood cell destruction in individuals sensitized to foreign antigens. *Trans. Ass. Amer. Phycns.*, 83:72-76, 1963.
20. STRADLING, P. — Side effects observed during intermittent Rifampicin therapy. *Scand. J. resp. Dis. Suppl.*, 84:129-131, 1973.
21. TAHAN, S.R.; DIAMOND, J.R.; BLANK, J.M. & HORAN, R.F. — Acute hemolysis and renal failure with rifampicin - dependent antibodies after discontinuous administration. *Transfusion*, 25:124-127, 1984.
22. WEINBERG, A.; BARONE, A.A.; SALDANHA, L.B. & SHIROMA, M. — Acute renal failure after rifampicin. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 26:341-345, 1984.
23. W.H.O. Study group — Chemotherapy of leprosy for control programmes. *Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser.*, (675), 1982.
24. WISLAWSKA-ORLOWSKA, B. & PNIEWSKI, T. — Haematological changes during intermittent treatment with Rifampicin. *Scand. J. resp. Dis. Suppl.*, 84:94-97, 1973.

Recebido para publicação em 16/5/1988.