

Insuficiência renal aguda decorrente do uso intermitente de rifampicina no tratamento da hanseníase

Acute renal failure due to intermittent use of rifampicin in the treatment of leprosy

Rafaela de Castro Silva¹, Camila Ribeiro Milagres², Gabriela de Castro Silva³, Maria Celeste de Castro Silva⁴, Lucas Emmels Malaquias⁵, Tiago Costa Rabello⁶

RESUMO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*. Indivíduos com esta comorbidade podem ser curados graças ao tratamento com dapsona, clofazimina e rifampicina. A associação de fármacos é conhecida como poliquimioterapia e a escolha da combinação depende da classificação dos pacientes como paucibacilares ou multibacilares. A rifampicina faz parte do tratamento padrão e as anomalias renais secundárias ao seu uso são raras. No entanto, dentre elas, a mais comum é a insuficiência renal aguda. Por se tratar de um efeito colateral incomum e potencialmente fatal, é necessário que as equipes de saúde e os pacientes sejam alertados quanto à possibilidade de sua ocorrência, garantindo desta forma, detecção precoce de anormalidades e rápido manejo dos efeitos colaterais. Apresentamos caso de paciente com diagnóstico de hanseníase dimorfa em tratamento com poliquimioterapia que desenvolveu insuficiência renal aguda após a décima dose da rifampicina, sendo necessária a suspensão da mesma.

Palavras-chave: Hanseníase, Rifampina, Insuficiência Renal.

¹ Médica. Especializanda em Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro - PGRJ. Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

² Médica. Especialista em Clínica Médica Gerais pelo Hospital Militar de Minas Gerais - HPM. Belo Horizonte, MG - Brasil.

³ Especialista em Dermatologia pela Universidade Federal Fluminense - UFF. Niterói, RJ - Brasil.

⁴ Médica Dermatologista. Mestre em Psicopedagogia da Educação. Professora titular de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Barbacena - FAME. Barbacena, MG - Brasil.

⁵ Médico. Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena - FAME. Barbacena, MG - Brasil.

⁶ Médico. Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena - FAME. Barbacena, MG - Brasil.

Instituição:

Faculdade de Medicina de Barbacena - FAME. Barbacena, MG - Brasil.

* Autor Correspondente:

Camila Ribeiro Milagres
E-mail: camilarmilagres@yahoo.com.br

Recebido em: 05/12/2015.

Aprovado em: 17/03/2018.

ABSTRACT

Leprosy is a chronic infectious contagious disease caused by *Mycobacterium leprae*. Individuals with this comorbidity can be cured thanks to treatment with dapsone, clofazimine and rifampicin. The combination of drugs is known as multidrug therapy and the choice of combination depends on the classification of patients as paucibacillary or multibacillary. Rifampicin is part of standard treatment and renal anomalies secondary to its use are rare. However, the most common of these is acute renal failure. Because it is an unusual and potentially fatal side effect, it is necessary for health teams and patients to be alerted to the possibility of their occurrence, thus ensuring early detection of abnormalities and rapid management of side effects. We present a case of a patient with a diagnosis of dimorphic leprosy in treatment with multidrug therapy who developed acute renal failure after the tenth dose of rifampicin, requiring the suspension of the same.

Keywords: Leprosy, Rifampin, Renal Insufficiency.

INTRODUÇÃO

A Hanseníase é uma doença infectocontagiosa crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*, caracterizada por sintomas neurológicos e alterações cutâneas que podem induzir deformidades. Apesar de curável, ela ainda é um problema de saúde pública relevante, pois persiste como endemia em muitos países, dentre eles o Brasil.^{1,2}

O tratamento da hanseníase é ambulatorial, utilizando-se os esquemas terapêuticos praconizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de acordo com a classificação operacional. Três medicamentos são utilizados como primeira linha no tratamento padrão da hanseníase – rifampicina, dapsona e clofazimina. Nenhum deles deve ser utilizado em monoterapia. Pacientes paucibacilares (baciloscopia negativa), com até 5 lesões cutâneas deveram fazer dose mensal supervisionada com rifampicina 600mg e dapsona 100mg e uma dose diária autoadministrada com dapsona 100mg. Já os paucibacilares (baciloscopia positiva) com mais de 5 lesões cutâneas deveram fazer dose mensal supervisionada com rifampicina 600mg, clofazimina 300mg e dapsona de 100mg e uma dose diária autoadministrada com clofazimina 50mg e dapsona 100mg.^{2,3,4}

Vários efeitos adversos são atribuídos aos fármacos da Poliquimioterapia (PQT), sendo o comprometimento renal, com desenvolvimento de injúria renal aguda (IRA), considerado evento raro e grave, secundário ao uso da rifampicina. Esta manifestação desconforme é mais frequente quando há uso intermitente da droga, no entanto, já foram identificados casos durante o uso contínuo. Presume-se que haja mecanismo imunológico envolvido, haja vista que a rifampicina funciona como um hapteno que quando ligado a proteínas plasmáticas ativa o sistema imune e leva à formação de anticorpos. Durante o período em que o indivíduo fica sem receber a medicação, a síntese desses anticorpos alcança níveis críticos, com isso, quando ministrada nova porção da substância pode suceder reação de hipersensibilidade.

Outro fármaco que pode desencadear lesão renal é a dapsona, devido à indução de hemólise e coagulação intravascular, ocasionando necrose tubular aguda. Não se pode, portanto ser excluída a possibilidade desta medicação potencializar a toxicidade ou ampliar a reação imunológica da rifampicina.^{5,6} Além disso, a disfunção renal pode ser motivada pela própria hanseníase, no entanto, neste caso o tratamento específico tem impacto na melhora da função renal.⁶

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 51 anos, leucodérmica, natural e procedente de Barbacena - Minas Gerais. Buscou atendimento médico devido a mancha, com aparecimento há um ano e seis meses, associada à perda de sensibilidade. Referia história de tuberculose pulmonar tratada adequadamente.

Ao exame físico exibia lesões eritemato-pápulo infiltradas, com centro deprimido, disseminadas e de tamanhos variados (Figura 1), associadas a espessamento do nervo retroauricular e do nervo ulnar, bilateralmente.

Foi submetida a revisão laboratorial que demonstrou hemograma, função hepática, ionograma, provas de função renal e urina rotina dentro dos limites da normalidade. Realizou-se baciloscopia que evidenciou índice bacilar igual a 0,75 e exame histopatológico, que apesar de inespecífico evidenciou dermatite perivascular e intersticial superficial e infiltrado inflamatório rico em neutrófilos, confirmando o diagnóstico de Hanseníase Dimorfa.

Optado pela introdução de PQT, todavia, após a décima dose a enferma iniciou mal estar geral, vômitos, artralgia, febre, rash cutâneo e oligúria (180 mL/dia). Revisão laboratorial evidenciou elevação de ureia (240 mg/dL), creatinina (5,0 mg/dL) e potássio (6,1). Além disso, identificada acidose metabólica, eosinofilia no hemograma (550%), proteinúria em faixa subnefrótica (0,9 g/dia), cilindros leucocitários e eosinofílúria ao EAS. Indicada hospitalização, suspensão imediata dos fármacos e terapia renal substitutiva devido a



Figura 1. Lesões eritematopapulo infiltradas, com bordas internas nítidas e externas mal delimitadas (aspecto de queijo suíço), disseminadas em membros inferiores.

ureia superior a 200 mg/dL. Houve melhora rápida e progressiva da função renal com retorno total a normalidade em seis meses.

Não foram realizada biópsia renal assim como teste de hipersensibilidade a Rifampicina tendo em vista que o diagnóstico de nefrite intersticial aguda pode ser estabelecido pelas manifestações clínicas e laboratoriais associadas a melhora da função renal pós suspensão do possível agressor.

Regressou, após a internação, para o serviço de dermatologia, com regressão completa das lesões cutâneas. Foi solicitada nova baciloscopia, apresentando índice bacilar igual a zero. Diante disso e da reação medicamentosa optou-se pela suspensão definitiva da PQT.

DISCUSSÃO

O uso da poliquimioterapia tem papel primordial no manejo da Hanseníase, possibilitando inclusive sua cura. Todavia, seus aspectos farmacológicos, principalmente o

manejo dos efeitos colaterais, são pouco estudados e abordados, já que a maioria das pesquisas sobre a doença, no Brasil, prioriza as características clínicas e epidemiológicas.³

Dentre os fármacos utilizados no tratamento convencional, o único com ação bactericida é a Rifampicina. A incidência de reações indesejáveis a este medicamento é mais elevada durante o uso intermitente ou reintrodução, e foi justamente isso que aconteceu com a paciente em questão, uma vez que a mesma já havia feito uso dessa droga previamente, para tratamento de Tuberculose, entretanto, sem apresentar nenhum efeito colateral. Agora, com o quadro de Hanseníase, tal medicamento foi reintroduzido, de forma intermitente, e a mesma apresentou as reações adversas já descritas. Isto porque uma única dose pode induzir sensibilização e ocasionar reação imunoalérgica após reexposição, enquanto a administração diária é capaz de conferir tolerância imunológica.⁹

Os efeitos colaterais da terapia contínua com Rifampicina são mínimos e envolvem reações alérgicas, erupções cutâneas, desconforto gastrointestinal, interações medicamentosas e, principalmente, hepatotoxicidade. Quando o uso é intermitente, os efeitos podem ser mais graves: neste caso, as reações serão imunomediadas por IgG e IgM e dirigidas contra os eritrócitos, plaquetas e outras células, como as epiteliais tubulares renais. Neste caso, pode haver síndrome pseudo-gripal, caracterizada por gerar sintomas semelhantes aos da gripe como febre, calafrios, astenia, mialgia e cefaleia. Essa Síndrome, que a paciente supracitada não chegou a apresentar, pode evoluir rapidamente com eosinofilia, trombocitopenia, anemia hemolítica e até mesmo choque e manifestações renais, sendo estas últimas reações incomuns, no entanto, quando presentes, geralmente são representadas pela IRA.^{4,7}

Apesar de a biópsia renal fornecer o diagnóstico definitivo de nefrite intersticial aguda diante de paciente com quadro clínico bem documentado em paciente capaz de ocasionar esta lesão renal associado a melhora pós suspensão da droga esta conduta torna-se desnecessária.

Os principais padrões histológicos encontrados nas biópsias de pacientes com lesão renal decorrente do uso da Rifampicina é o de necrose tubular aguda (NTA) e/ou nefrite intersticial (NI). A NTA é mais comum e grave, quando comparada a NI, que tem sido descrita como insidiosa e com sintomas semelhantes à síndrome gripal.^{6,9}

O prognóstico da IRA devido ao uso da poliquimioterapia é, na grande maioria dos casos, bom. Além disso, apresenta mortalidade baixa e completa recuperação da função renal, na maior parte dos acometidos. O principal fator influenciador será a duração da anúria. Se a IRA for prolongada haverá necessidade de diálise e, neste caso, a taxa de redução da azotemia será lenta.⁷

A paciente do caso clínico fez uso de Rifampicina de forma intermitente, sendo este um fator de risco para o desenvolvimento de IRA. Os intervalos entre as administrações foram suficientes para que ocorresse sensibilização a droga. Além disso, durante o tratamento, foi utilizada também a Dapsona, que pode ter ampliado ou potencializado a reação a este medicamento, como descrito na literatura.

A evolução do quadro esta em concordância com os casos descritos na literatura, pois houve completa recuperação da função renal, e o prognóstico foi bom.

CONCLUSÃO

Tendo em vista que o envolvimento renal é uma complicação grave e potencialmente fatal, os médicos devem estar alertas aos sinais e sintomas sugestivos de lesão renal. Para isto, é fundamental colher a história do paciente, principalmente a farmacológica. Além disso, faz-se necessário o acompanhamento laboratorial dos doentes em uso da Rifampicina, especialmente os que apresentam oligúria ou anúria. Aqueles que manifestam reação imunoalérgica a este fármaco devem ter o uso suspenso permanentemente, dada a potencial gravidade das reações. As equipes de saúde e os pacientes devem estar cientes dos efeitos colaterais, pois isto permite intervenção rápida e com conseqüente melhor prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lana FCF, Amaral EP, Lanza FM, Saldanha ANSL. Desenvolvimento de incapacidades físicas decorrentes da hanseníase no vale do jequitinhonha, mg. *Rev Latinoam Enferm*. 2008 Nov;16(6):993-7.
2. Araújo MG. Hanseníase no brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003 Maio;36(3):373-82.
3. Goulart IMB, Arbex GL, Carneiro MH, Rodrigues MS, Gardia R. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um centro de saúde da universidade federal de uberlândia. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002 Set;35(5):453-60.
4. Margarido LC, Rivitti EA. Hanseníase. In: Focaccia R, editor. *Veronesi: tratado de infectologia*. 3th ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 937-70.
5. Gordan PA, Grion CMC, Souza V, Carvalho VP, Delfino VDA, Mendess MF, Matini AM, Mocelin AJ. Insuficiência renal aguda pelo uso de esquema multidroga na hanseníase. *Hansen Int*. 1992 Dez;17(12):21-6.
6. Silva GB Jr, Daher EF, Pires RJ, Pereira EDB, Meneses GC, Araújo SMHA, Barros EJGB. Nefropatia da hanseníase: revisão dos aspectos clínicos e histopatológicos. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2015 Jan;57(1):15-20.
7. Santos E, Dias C, Dias P, Almeida J. Necrose tubular aguda e anemia grave após o uso intermitente de rifampicina. *Galicia Ciln*. 2013 Jan;74(1):33-5.
8. Papiordanou PMO, Branchini MLM, Gonçalves FL Jr, Aoki FH, Boccato BS, Ramos MC, Pedro RJ. Efeito adverso do uso intermitente de rifampicina para tratamento de hanseníase. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1988 Set;30(5):383-6.
9. Rodrigues RMG, Woronik V, Abdulkader RCRM. Nefrite intersticial aguda causada por uso intermitente de rifampicina-dois casos: relato de caso. *J Bras Nefrol*. 2000 Jan;22(4):231-5.