

Instituto Clemente Ferreira revê efeitos adversos das drogas antituberculosas em crianças

Clemente Ferreira Institute's review of adverse effects of tuberculosis drugs in children

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
Instituto Clemente Ferreira

O uso das drogas antituberculosas pode determinar efeitos adversos (EA) de incidência e gravidade variáveis, felizmente, relativamente raras nas crianças. Os casos mais graves são de baixa ocorrência, e os fatais, citados na literatura, extremamente raros. A maioria das manifestações é facilmente controlada, com rara necessidade de suspensão ou troca da medicação. Frequentemente, após a suspensão da droga, pode ocorrer dessensibilização espontânea, o que permite, em muitos casos, a reintrodução da droga.

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

Há um consenso na literatura sobre a pequena incidência de EA destas drogas na criança, entretanto, são poucos os estudos que avaliam a questão, em especial no País, o que estimulou um estudo retrospectivo analisando a incidência destas reações em crianças submetidas a tratamento para tuberculose (TB), com os esquemas preconizados pelo Ministério da Saúde, no Instituto Clemente Ferreira, órgão da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP).

Os principais EA das drogas utilizadas nos esquemas I, IR e II, são descritos a seguir:

Rifampicina (R)

A R representa a maior contribuição ao tratamento da tuberculose, desde a introdução da H. Em somente 3% dos casos tratados com R é necessária a interrupção do tratamento. Os principais EA relacionam-se ao fígado. O alcoolismo, a doença hepática preexistente ou a administração simultânea e interações com outros agentes hepatotóxicos aumentam sobremaneira o risco. Assim é que a R, quando

usada juntamente com a H, determina lesão hepática em cerca de 35% dos pacientes, ao passo que se for usada com outros tuberculostáticos este índice cai para 10%. Esta hepatotoxicidade, na maioria das vezes, não exige a interrupção do uso da droga e os níveis enzimáticos retornam ao normal no decorrer ou após o tratamento. A presença de icterícia exige a retirada da droga. O uso intermitente com altas doses da R ou o reinício do tratamento após uma pausa de dias ou semanas pode causar sérias manifestações clínicas, provavelmente de natureza imunológica, caracterizadas por dispnéia, às vezes acompanhada de estertores sibilantes, púrpura associada com trombocitopenia, leucopenia e até mesmo reação de anafilaxia. Mais raramente, ocorrem hemólise, hemoglobinúria e hematuria, 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 significantes. Com a administração da R na posologia convencional, tem-se notado supressão da hipersensibilidade cutânea à tuberculínea. Por ser estimulador de sistema enzimático P-450 do fígado, a R diminui os níveis séricos e a eficácia de anticoagulantes cumarínicos, contraceptivos, hipoglicemiantes orais, digitálicos e outras drogas metabolizadas por este sistema, inclusive alguns antiretrovirais usados no tratamento do HIV/Aids. 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.

Não deve ser administrada em pacientes portadores de icterícia obstrutiva e durante o primeiro trimestre da gravidez. Apesar da lista enorme de possíveis efeitos adversos, a incidência é baixa e raras vezes o tratamento requer interrupção.

Hidrazida ou isoniazida (H)

A H é uma importante droga antituberculosa e uma das mais potentes, ao lado da rifampicina. 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 e trombocitopenia e, também, 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 mg/kg/dia, lembrando que no País a dose recomendada é alta: 10 mg/kg/dia. Os mais importantes efeitos tóxicos se relacionam ao sistema nervoso central e periférico. A neurite periférica ocorre em cerca de 17% dos pacientes tratados com doses acima de 6 mg/kg/dia, que decorre de uma excreção urinária aumentada de piridoxina. Anemia e lesões cutâneas podem ocorrer 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, linguagem 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. É de baixo custo e pouco tóxica, sendo a droga usada na quimioprofilaxia da tuberculose.

Pirazinamida (Z)

O comprometimento hepático é o mais importante, havendo necessidade de rever seu uso quando ocorrem elevações de enzimas séricas. Com doses de 35 mg/kg/dia os sintomas surgem em 15% dos casos, sendo que 2% a 3% destes apresentam icterícia. A Z deve ser evitada em portadores de hepatopatias graves e, quando indispensável, prescrevê-la com monitoração rigorosa. O uso desta 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.

Etambutol (E)

O E pode provocar reações de hipersensibilidade (0,1%),

que variam 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 borrada, diminuição da acuidade visual, escotoma central e daltonismo, e, b) comprometimento das fibras periféricas do nervo óptico – diminuição dos campos visuais periféricos. Essas alterações podem ser permanentes se a droga não for interrompida e, geralmente, aparecem após dois meses de uso do E. Com dose de 25 mg/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.

Resultados e conclusões do estudo

A revisão abrangeu 233 pacientes, entre 0 e 13 anos, matriculados no Instituto Clemente Ferreira e notificados como TB, no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1999. O diagnóstico da doença foi estabelecido através de dados clínicos, radiológicos e laboratoriais.

Foram excluídos 51 pacientes, 14 transferidos e 37 que abandonaram o tratamento, sendo estudados 182 pacientes, avaliados quanto ao sexo, idade, vacinação BCG, forma clínica da doença, tipo do tratamento, doenças associadas e os EA relatados nos prontuários. Destes, 94 (52%) eram do sexo feminino; a maior concentração de casos se situava na faixa etária de 0 a quatro anos (91-50%), seguido de cinco a nove anos (50-27%) e de 10 a 13 (42-23%); 168 (92%) receberam BCG (92%); 132 (73%) foram classificados como pulmonares, e 50 (27%) como formas extrapulmonares. Quanto ao tratamento, 158 (87%) usaram Esquema 1/MS (RHZ), 18 (10%) Esquema 2/MS (RHZ+corticóide), quatro (2%) esquema duplo (RH) e dois (1%) Esquema 1R/MS (RHZE). Todos evoluindo para a cura. As doenças associadas predominantes foram asma (26-23%) e verminose (15-13%), além de um caso de TB associado com HIV e outro com má-formação renal.

Foram observados EA em 18 (10%) pacientes, predominando vômitos e náuseas (8/18-44%) e prurido (4/18-22%), além de parestesia, rash cutâneo, artralgia + edema, edema isolado, agitação e choro noturno em um caso cada. Não houve necessidade de suspensão ou substituição das medicações, tendo os efeitos adversos sido contornados com medicação sintomática.

O estudo concluiu que as drogas antituberculosas foram bem toleradas nas crianças estudadas e os EA observados foram infreqüentes, de pequena magnitude, não apresentaram relação com doenças associadas e em nenhum caso foi necessária a interrupção ou troca de medicamento. Os dados encontrados corroboram com os achados na literatura.