

Problemas relacionados ao tratamento da tuberculose em pacientes com problemas hepáticos e renais

TB treatment in patients with renal and liver diseases

Marcelle de Lima Ferreira¹, Thais Cristina Mendonça Nogueira² & Marcus Vinícius Nora de Souza³

RESUMO – Atualmente, a tuberculose (TB) se tornou um problema de saúde pública mundial, afetando todas as idades. Essa doença infecto-contagiosa, transmitida pelo ar, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis* é responsável por aproximadamente 2-3 milhões de mortes a cada ano. O tratamento da TB em pacientes com problemas renais e hepáticos requer especial atenção, porque é necessária uma cuidadosa seleção dos medicamentos a serem empregados, evitando fármacos que não são seguros a essa classe de pacientes. Devido à importância no tratamento da TB em pacientes com problemas renais e hepáticos, o objetivo deste artigo é destacar importantes aspectos no tratamento desta classe de pacientes.

PALAVRAS-CHAVE – Tuberculose, tratamento, nefro e hepatotoxicidade.

SUMMARY – Nowadays, tuberculosis (TB) becoming a worldwide health problem affecting all ages. This contagious disease, caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis* is responsible for between 2-3 millions deaths each year. The treatment of patients with renal and liver diseases requires special attention, because it is necessary a careful selection of drugs avoiding agents, which can affects the patient. Due to the importance of TB treatment in patients with renal and liver diseases, the aim of this article is to highlights important aspects in this class of patients.

KEYWORDS – Tuberculosis, treatment, nephro e hepatotoxicity.

INTRODUÇÃO

As doenças causadas por microorganismos que acometem o homem datam do início de sua história, e através dos séculos, muitos foram os estudos e teorias que tentaram explicar a sua origem. Neste contexto, uma importante doença que assolou a humanidade desde o início de sua história foi a tuberculose (TB).

Essa doença infecto-contagiosa, transmitida principalmente pelo ar, tem como agente etiológico a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, que pode atingir todos os órgãos do corpo humano. No entanto, por se desenvolver mais facilmente em áreas com grande concentração de oxigênio, esse microorganismo tem no pulmão, o seu principal alvo.

Apesar dos registros sobre a tuberculose, já no Egito, Grécia e Roma antiga, sua origem e cura permaneceram desconhecidas por séculos, ceifando a vida de bilhões de pessoas. Foi somente em 1892, que o cientista alemão Heinrich Hermann Robert Koch (1843-1910) identificou pela primeira vez a bactéria responsável pela tuberculose, o *Mycobacterium tuberculosis*.

No entanto, o começo da cura da tuberculose só surgiu cerca de 51 anos depois da descoberta de Koch, com o advento da estreptomomicina, o primeiro fármaco no combate à tuberculose, que foi descoberto em 1943, pelo americano Selman Waksman (Prêmio Nobel em Medicina em 1952)¹.

Após a estreptomomicina, outros importantes fármacos foram descobertos, podendo-se destacar a isoniazida (década de 1950), pirazinamida (década de 50), etambutol (década de 1960) e rifampicina (final da década de 60 e início da década de 1970), que ainda hoje são os medicamentos de primeira escolha mundialmente empregados.

Apesar do emprego desses fármacos ter representado um extraordinário avanço no combate à tuberculose, salvando milhões de vida de uma morte certa, esses ainda hoje apresentam graves efeitos colaterais como náuseas, vômitos, asma, hepatotoxicidade, neurite óptica, neuropatia periférica, transtornos gastrintestinais, dentre outros.

Devido aos problemas anteriormente mencionados, alguns pacientes, tais como crianças, idosos, gestantes e pacientes HIV-positivos requerem cuidados especiais quando tratados com esses medicamentos. Como exemplo, pode-se citar o etambutol, que devido a sua capacidade de causar neurite óptica, não é comumente administrado em crianças menores de 5 anos, pois estas têm dificuldade de captar as mudanças visuais ocorridas, como a distinção entre as cores vermelha e verde. Os cuidados com as gestantes portadoras de TB devem ser grandes, sobretudo nos três primeiros meses de gravidez, devido ao risco de teratogenicidade, por isso a utilização de pirazinamida não é recomendada nos

Recebido em 16/01/2007

FIOCRUZ-Fundação Oswaldo Cruz/Inst. de Tecnologia em Fármacos-FAR- Manguinhos - Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, 21041-250 - Rio de Janeiro-RJ.

¹Mestranda em Química Orgânica pela Universidade Federal Fluminense; ²Graduanda em Farmácia Industrial na Universidade Federal Fluminense.

³Doutor em Química Orgânica e Bioorgânica pela Université de Paris XI (Paris-Sud), UP XI, França.

EUA, visto que os dados relativos a esse parâmetro não são consistentes.

Já os portadores do vírus HIV não devem tomar rifampicina conjuntamente com inibidores de protease, pois diminuem a biodisponibilidade desses, podendo proporcionar a resistência do vírus ao esquema de tratamento anti-HIV adotado². Com relação aos idosos, pode-se afirmar que seu metabolismo está diminuído como um todo, o que pode trazer, dentre outros, aumento da toxicidade dos fármacos utilizados no combate à tuberculose.

Nesse contexto, os portadores de doenças hepáticas e renais constituem uma classe de pacientes peculiar, devido aos problemas associados à metabolização e excreção de fármacos e, conseqüentemente, ao aumento de sua toxicidade. Assim sendo, o objetivo dessa revisão é avaliar em pacientes hepatopatas e nefropatas, portadores do *Mycobacterium tuberculosis*, os riscos e conseqüências relacionados ao seu tratamento.

• Aspectos gerais sobre o fígado e o rim e as principais enfermidades que os acometem

É sabido que tanto o fígado quanto os rins são órgãos essenciais para manutenção do perfeito funcionamento do organismo humano, visto que desempenham inúmeras funções sintéticas, metabólicas e regulatórias. Por isso, quando há comprometimento da função hepático-renal causado por doenças que acometem tais órgãos, é de extrema importância que haja um tratamento diferenciado e constante monitoração das provas de funcionamento hepáticas e renais, pois esses pacientes podem ser vítimas de alguns problemas, como por exemplo, a potencialização dos efeitos tóxicos de medicamentos. Deste modo, deve-se esclarecer tais papéis exercidos por esses órgãos, assim como as doenças que podem afetá-los, para que se compreenda como deve ser o tratamento da tuberculose nesses pacientes.

Assim sendo, sabe-se que o fígado é o segundo maior órgão do organismo humano, sendo responsável por inúmeras funções: formação da bile, que auxilia na digestão de gorduras; síntese de proteínas; depósito de energia, quando esse é necessário; produção de constituintes da membrana celular e colesterol; armazenamento de vários minerais e vitaminas, como ferro e B12; reciclagem das células sanguíneas vermelhas; transformação e/ou retirada de xenobióticos, como por exemplo, fármacos e álcool; dentre muitas outras³.

Devido à extrema importância desse órgão, a existência de doenças capazes de alterar qualquer uma de suas funções é dramática, exigindo um manejo farmacológico cuidadoso. Dentre as hepatopatias mais relevantes, estão as hepatites virais (A, B e, principalmente, C), cirrose, e hepatocarcinoma (câncer de fígado), que podem evoluir, inclusive, para uma insuficiência hepática. Essas três doenças estão diretamente relacionadas, pois o hepatocarcinoma acomete, fundamentalmente, portadores de cirrose hepática, que por sua vez, é provocada na maioria dos casos pelas hepatites B e C⁴.

Para se ter uma idéia da alarmante incidência desses problemas, sabe-se que nos Estados Unidos, 20,3 mil pessoas morrem de doenças hepáticas crônicas e cirrose a cada ano, sendo essa última responsável por 360 mil hospitalizações por ano. Além disso, estima-se

que 25 mil norte-americanos são infectados pelo vírus da hepatite C por ano, podendo levar a 12 mil óbitos nesse intervalo de tempo, enquanto que a hepatite B mata 6 mil pessoas anualmente⁵. Já o câncer de fígado, é o quinto tipo que mais causa morte em indivíduos do sexo masculino, nos EUA, com quase 11 mil óbitos por ano⁶.

Os rins são órgãos muito importantes para manutenção do funcionamento perfeito do organismo humano, pois são responsáveis por cinco funções básicas:

(1) filtração e eliminação de fármacos ou toxinas presentes no sangue;

(2) auxiliam na formação dos ossos, através da regulação dos níveis de cálcio e fósforo presentes no sangue e da produção de uma forma ativa da vitamina D;

(3) liberação do hormônio eritropoetina, que ajuda na maturação dos glóbulos vermelhos do sangue e medula óssea;

(4) regulação da pressão sanguínea, através da realização de um balanço hídrico e da concentração plasmática de sódio, bem como por meio da liberação da renina, um hormônio capaz de elevar a pressão sanguínea;

(5) controle do balanço químico e de líquidos de nosso organismo, que pode ficar comprometido caso haja problemas nos rins, havendo acúmulo de toxinas como uréia e creatinina no sangue, o que pode levar a um quadro denominado uremia, caracterizado por náuseas, debilidade, fadiga, desorientação, dispnéia e edema nos braços e pernas.

Algumas enfermidades que acometem os rins podem evoluir com perda progressiva da função renal, originando um quadro de insuficiência crônica, que pode levar à necessidade de tratamento por hemodiálise ou, até mesmo, a realização de transplante desse órgão. São exemplos dessas doenças: nefrites, pielo-nefrites, que são inflamações renais com envolvimento de bactérias e formação de pus; hipertensão de longa duração e diabetes, sendo essas últimas responsáveis por 50% dos pacientes que necessitam fazer hemodiálise renal⁷.

Podem-se citar algumas estatísticas acerca da incidência de problemas renais, que reforçam a ameaça global representada pelas enfermidades anteriormente mencionadas saúde humana: mais de um milhão de pessoas em todo o mundo vivem em diálise renal ou com um rim transplantado. Além disso, o número de pessoas com falência renal dobrou nos últimos 15 anos, tendência essa que provavelmente irá continuar na próxima década. Estima-se que nos EUA, em 2010, 600 mil pacientes necessitarão de transplante renal, podendo os custos associados a esses procedimentos atingir 28 bilhões de dólares⁸.

• A função hepático-renal durante a administração de fármacos

Para que se entenda a problemática relacionada ao tratamento de pacientes hepatopatas e nefropatas com tuberculose, é de fundamental importância que se esclareça o papel do fígado e dos rins nos organismos expostos a um determinado fármaco.

Deste modo, vale ressaltar que o ramo da ciência responsável por estudar o caminho percorrido por um medicamento desde sua entrada no organismo até a sua excreção é a farmacocinética, cujas principais etapas são: absorção, distribuição, biotransformação e eliminação. Nessas duas últimas etapas, os órgãos já ci-

tados acima são de extrema importância e estão intimamente relacionados.

Assim sendo, sabe-se que a biotransformação consiste na modificação química de um fármaco, geralmente sob ação de enzimas, transformando-o em um metabólito. Esse processo tem como objetivo acelerar a eliminação do medicamento, aumentando a sua polaridade ou inativar, ativar ou modificar a sua atividade.

Para isso, existem duas fases (Fase I e II), que possuem diferentes tipos de reações químicas.

Na Fase I, estão enquadradas as reações catalisadas pela família de enzimas citocromo e por outras enzimas do retículo endoplasmático, que são reações não sintéticas, tais como oxidação, hidrólise, dealquilação, desaminação, desalogenação, formação de anéis e quebra de ligações, com objetivo principal de alterar a atividade do fármaco. Enquanto que na Fase II estão presentes reações de conjugação, que promovem a síntese de moléculas através da ligação covalente entre substâncias químicas absorvidas ou produtos obtidos na fase I e moléculas como glutatona, ácido glucurônico e aminoácidos, visando, principalmente, a obtenção de compostos mais polares, que possam ser mais facilmente excretados⁹.

O principal órgão biotransformador é o fígado; no entanto, outros também podem exercer tal função, como pulmões, rins e trato gastrointestinal. A atividade metabólica desses órgãos se dá, principalmente, devido à presença do sistema enzimático citocromo P450 (CYP450), presente no retículo endoplasmático liso, mitocôndrias e outras membranas das células desses tecidos. Esse sistema enzimático é constituído por um grande número de isoenzimas cuja expressão genética está associada a diferentes famílias de genes, sendo a isoforma mais importante a CYP3A, seguida da CYP2D6, CYP2C, CYP1A2 e CYP2E1¹⁰. Esta nomenclatura é baseada em dados genéticos, na qual o primeiro número representa a família genética, a letra maiúscula indica a subfamília e o último número aponta o gene específico¹¹.

Uma característica fundamental desse sistema é a sua alta capacidade de sofrer alterações nos níveis enzimáticos, sendo esses influenciados pela presença de certos medicamentos, pela alimentação, pelos hábitos sociais (bebida, fumo) ou pelo estado de saúde do indivíduo (diabetes, hipertiriodismo, por exemplo). Essas alterações podem ser de dois tipos: indução ou inibição enzimáticas. A primeira acontece quando uma substância estimula a atividade das enzimas do CYP450; portanto, aumenta a velocidade de excreção e diminui a biodisponibilidade de fármacos, já a inibição ocorre pela ligação de um agente competidor a um sítio ativo da enzima; logo, a substância que tiver maior afinidade por esta enzima, retardará o metabolismo de outras com menor afinidade, diminuindo a excreção e aumentando a biodisponibilidade dessas substâncias¹².

Portanto, a indução ou inibição do CYP 450 pode acarretar efeitos metabólicos prejudiciais ao indivíduo, como exemplo, pode-se citar as n-nitrosaminas, substâncias liberadas pelo tabaco e churrasco, as quais são indutoras do CYP1A2.

Dessa maneira, fumantes apresentam concentrações plasmáticas diminuídas de alguns medicamentos, necessitando, por exemplo, de doses mais elevadas de teofilina, um potente bronco dilatador amplamente utilizado em doenças pulmonares obstrutivas agudas e

crônicas, para se obter níveis terapêuticos do fármaco. Assim, o aumento da dose do medicamento pode vir acompanhado da ampliação de seus efeitos colaterais¹³.

Um outro exemplo são os inibidores da enzima protease, utilizados no tratamento da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), que são inibidores do CYP3A4, sendo assim, responsáveis pela diminuição do metabolismo de medicamentos utilizados contra dislipidemia (problemas relacionados ao metabolismo do colesterol), dentre os quais se podem citar os agentes lipossolúveis lovastatina, sinvastatina e atorvastatina. A inibição dessas isoformas de CYP 450 pode aumentar a concentração sanguínea das estatinas, potencializando assim, efeitos colaterais como miosite e miopatia. Por isso, em pacientes submetidos à terapêutica antiretroviral com inibidores de protease, é aconselhável a administração de estatinas hidrossolúveis, como a pravastatina, a fim de minimizar esta interação medicamentosa, visto que esse fármaco não é metabolizado significativamente por esse sistema enzimático^{14, 15}.

Além das reações não-sintéticas de biotransformação pertencentes à fase I, catalisadas pelas diferentes isoformas de CYP450, os fármacos podem sofrer reações de conjugação na fase II, visando, na maioria das vezes, aumentar a sua polaridade para facilitar a sua excreção. Portanto, essa etapa desempenha importante papel na biotransformação e, conseqüentemente, na eliminação de um fármaco.

Como exemplo, temos o acetoaminofeno ou paracetamol, que após administração de doses terapêuticas, cerca de 90% a 100% do fármaco pode ser recuperado na urina durante o 1º dia, primariamente após conjugação hepática com o ácido glicurônico (cerca de 60%) ou ácido sulfúrico (cerca de 35%). Além disso, uma pequena porção é metabolizada pelo CYP450, levando a um intermediário muito reativo, denominado *N*-acetil-*p*-benzo-quinona-imina (NAPBQI), que é eliminado por conjugação com a glutatona, sob a forma de ácido mercaptúrico. Devido à conhecida capacidade indutível do sistema CYP450, a formação de NAPBQI pode ser aumentada, requerendo uma maior quantidade de glutatona para eliminar esse metabólito. Se o organismo não for capaz de produzir glutatona suficiente, essa forma mais reativa pode atingir concentrações adequadas para reagir com componentes celulares nucleofílicos, produzindo uma necrose hepática ou renal. Sendo assim, alcoólatras e pacientes submetidos a tratamento com fármacos indutores enzimáticos, como fenobarbital e fenitoína, podem desenvolver toxicidade hepática, após doses elevadas de paracetamol⁹.

Tendo em vista a importância da biotransformação hepática para a eliminação de um fármaco, veremos a função primordial dos rins nesse processo farmacocinético. É sabido que outros órgãos podem estar envolvidos na excreção, como intestinos, pulmões, glândulas mamárias, salivares ou pele, no entanto, é nos rins que se concentram as maiores percentagens de excreção da maioria dos fármacos, sobretudo dos com baixa lipossolubilidade e alta capacidade de ionização.

Existem três mecanismos básicos pelos quais acontece a eliminação renal: a filtração glomerular, a reabsorção tubular passiva e a secreção tubular ativa. Esses processos são realizados no néfron, que se trata da unidade anatomofisiológica dos rins. Os diferentes componentes do mesmo e as regiões onde ocorrem tais fenômenos encontram-se ilustrados na **Figura 1**.

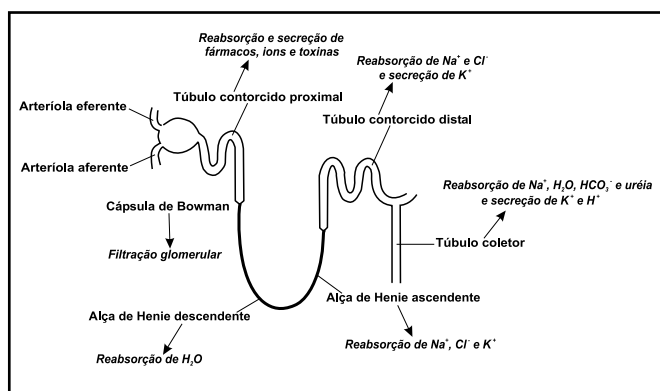


FIG. 1 - Estrutura do néfron e as principais funções dos seus componentes.

Primeiramente, para ser excretado, o fármaco é filtrado ou secretado para a luz do túbulo renal, podendo posteriormente, ser eliminado com a urina ou reabsorvido ativa ou passivamente pelo epitélio tubular. A filtração glomerular é um processo limitante para a velocidade e quantificação do processo de eliminação, pois a passagem de substâncias pelo glomérulo é limitada por diversos fatores, dentre os quais podemos citar as dimensões, a carga e o formato moleculares. Isto é consequência da presença de uma "barreira" de parede capilar glomerular com poros uniformes que possuem raios individuais de aproximadamente 50 Å.

Por esse motivo é que fármacos ligados a proteínas ou constituintes do plasma não são filtrados.

Já a secreção tubular ativa não é alterada pelo teor de ligação a essas proteínas, por ser mediada por um sistema de transportadores, sendo estes bastante rápidos; entretanto, passíveis à saturação. Além disso, pode acontecer também competição entre substâncias pelo sítio-ativo do transportador. Um bom exemplo é quando se administra concomitantemente, probenicida e benzilpenicilina, visto que a primeira retarda a excreção urinária da penicilina, aumentando a meia-vida e duração do efeito farmacológico da mesma¹⁶.

Por serem, normalmente, ácidos ou bases fracas, muitos fármacos têm sua eliminação alterada, pois podem sofrer ionização de acordo com o pH do meio no qual estão inseridos.

Sendo assim, um fármaco básico vai ser mais rapidamente eliminado em uma urina ácida, porque o baixo pH no túbulo vai favorecer a ionização dessa substância, inibindo assim, a reabsorção tubular passiva. Esse fenômeno acontece quando os fármacos estão em suas formas não ionizadas, havendo, portanto difusão passiva nos túbulos proximal e distal. Como a água é continuamente retirada do lúmen tubular, a concentração da substância aumenta no interior desse, favorecendo a formação de um gradiente de concentração, que favorece a reabsorção da mesma¹⁷. Sendo assim, o manejo do pH urinário, pode ser muito útil em casos de intoxicação por barbitúricos, por exemplo. Esses são ácidos fracos (derivados do ácido barbitúrico), utilizados para tratar distúrbios convulsivos e na indução da anestesia geral; no entanto, também são bastante utilizados em tentativas de suicídio ou homicídio. Para reverter um quadro de intoxicação por essas substâncias, pode-se administrar bicarbonato de sódio intravenoso, o que mantém a urina alcalina, garantindo que o fármaco esteja em sua forma ionizada, aumentando assim a velocidade de eliminação do mesmo¹⁸.

Fatores fisiológicos, farmacológicos e patológicos podem alterar as funções hepáticas e renais, influenciando diretamente a eliminação de muitos fármacos. Como exemplo, podemos citar que em presença de insuficiência renal, fármacos ou seus metabólitos ativos podem se acumular no organismo, originando efeitos tóxicos.

Um fator fisiológico que exerce um importante papel sobre a função renal são os extremos de idade. Por exemplo, em recém-nascidos e prematuros, a filtração glomerular e o fluxo plasmático renal são inferiores aos dos adultos, somente aproximando-se a estes aos três meses de idade; logo, a cinética dos fármacos nestas crianças será totalmente diferenciada, devendo ser levada em conta nos regimes terapêuticos de substâncias administradas no período pós-natal. Já os rins de uma pessoa com 85 anos de idade têm apenas cerca da metade da eficiência, em termos de excreção de drogas, que o rim de uma pessoa com 35 anos⁷.

Esses e outros problemas associados ao metabolismo renal e hepático, como os já citados fenômenos de inibição e indução das enzimas microsossomiais, podem acarretar acúmulo de toxicidade no organismo do indivíduo. Quando o paciente nefropata ou hepatopata ainda é acometido por doenças cujos tratamentos possuem elevados teores tóxicos, como é o caso dos fármacos utilizados no combate à tuberculose, seu quadro torna-se ainda mais grave.

• Tuberculose em pacientes hepatopatas

Embora a maioria dos fármacos seja dita segura, uma relevante parcela desses já tem seu potencial hepatotóxico descrito. Neste contexto, existem dois tipos principais de reações hepatotóxicas: diretas (tipo A) ou idiossincráticas (tipo B). As primeiras acontecem de maneira previsível, sendo geralmente, dose-dependente, com lesões anatomopatológicas definidas, como é o caso do paracetamol e das tetraciclinas, enquanto que as outras independem da dose, ocorrendo inclusive em doses terapêuticas, geram lesões não uniformes e podem acarretar manifestações sistêmicas, como febre, *rash* e artralgias, sendo exemplos de medicamentos capazes de provocar tais reações a isoniazida e o halotano¹⁹.

Mesmo sendo difíceis de prever, essas reações podem estar relacionadas a alguns fatores de risco, como por exemplo, a ingestão concomitante de substâncias indutoras do CYP450 ou de álcool, que pode levar a um efeito sinérgico da hepatotoxicidade de outras drogas; a existência prévia de cirrose, que leva a diminuição do fluxo sanguíneo hepático; a insuficiência renal, por diminuir a excreção de fármacos ou metabólitos tóxicos, o que permite o acúmulo desses metabólitos tóxicos no organismo, dentre outros.

Portanto, sabendo-se que a maioria dos medicamentos utilizados no combate à tuberculose são conhecidos hepatotóxicos, pacientes sadios submetidos ao tratamento padrão com isoniazida, rifampicina e pirazinamida, podem apresentar, o que se denomina, hepatotoxicidade induzida por fármacos. Essa hepatotoxicidade é oriunda da administração, ingestão ou inalação de substâncias farmacológicas ou químicas, sendo responsável por até 5% por cento dos casos de icterícia em pacientes internados, 10% por cento dos casos de hepatites em adultos (número aumentado para 40%, em pacientes com idade superior a 50 anos) e 25% das hepatites fulminantes¹⁹.

TABELA 1
Condutas a ser tomada em casos de hepatotoxicidade induzida pelos fármacos utilizados no combate à tuberculose

Quadro clínico e laboratorial	Conduta recomendada
Elevação assintomática dos níveis séricos das enzimas hepáticas	1- Acompanhamento dos níveis enzimáticos, sobretudo nos dois primeiros meses de tratamento. 2- Geralmente, após esse período, nota-se a normalização desses níveis, sem necessidade de interrupção ou alteração do tratamento.
Elevação sintomática dos níveis séricos das enzimas hepáticas (três vezes superior às concentrações normais) com manifestação de icterícia	1- Interrupção do tratamento 2- Após pequena diminuição dos níveis séricos e resolução dos sintomas, re-introduzir o esquema padrão, da seguinte maneira: • Icterícia sem aumento dos níveis enzimáticos → Iniciar o tratamento nessa ordem: R / I / P, com três dias de intervalo entre eles. • Icterícia com aumento dos níveis enzimáticos → Iniciar o tratamento nessa ordem: I / R / P, com três dias de intervalo entre eles. Ou iniciar tratamento com estreptomicina, etambutol e isoniazida ou estreptomicina, etambutol e ofloxacina.

Logo, o procedimento a ser seguido nos casos de hepatotoxicidade induzida pelos fármacos utilizados contra a tuberculose está descrito na **Tabela 1**²⁰.

Para que se compreenda porque esse esquema de tratamento é tão hepatotóxico, é de fundamental importância entender como esses fármacos são metabolizados no fígado, sobretudo a isoniazida, que além de ser a droga mais potente, é a que apresenta maior capacidade hepatotóxica. Assim sendo, sabe-se que a isoniazida é metabolizada, principalmente, por *N*-acetilação no fígado. Essa reação é catalisada pela enzima *N*-acetil transferase (NAT), que pode ser expressa sob duas formas: NAT1 e NAT2. A primeira delas está presente na maioria dos tecidos (fígado, bexiga, cólon, pulmões, rins, dentre outros), enquanto a outra é encontrada principalmente no fígado e intestino. No entanto, a isoniazida é preferencialmente acetilada pela NAT2. Na **Figura 2**, encontram-se descritas as reações de metabolização desse fármaco²¹.

Pode-se observar na **Figura 2** que o produto da acetilação é a acetilisoniazida, que é hidrolizada a ácido isonicotínico e acetilhidrazina. Essa última pode ainda sofrer uma *N*-hidroxilação, promovida por enzimas CYP450 ou FMO (Monoxigenases microsossomais contendo flavina), levando à formação de intermediários reativos, que ao se combinarem com macromoléculas presentes nos hepatócitos, conduzem à necrose celular. Logo, substâncias indutoras do CYP450, como a rifampicina e o álcool, podem fazer crescer a hepatotoxicidade associada à isoniazida, através do aumento do processo de *N*-hidroxilação da acetilisoniazida.

É conveniente ressaltar que existem dois fenótipos de acetiladores: rápidos ou lentos. Esses se diferenciam pelo tempo de meia-vida da isoniazida e quantidade de acetilisoniazida excretada. A existência desses dois fenótipos está atrelada a mutações no gene NAT2, que promove a diminuição da atividade ou estabilidade da enzima. Nos acetiladores rápidos, a meia-vida fica em torno de uma hora, enquanto que nos lentos, essa fica em torno de 3 a 5 horas, potencializando os efeitos hepatotóxicos do fármaco nesses indivíduos²².

Também com relação a NAT2, é sabido que existe no *M. tuberculosis* uma enzima semelhante a essa, o que justificaria a ação da isoniazida frente ao bacilo,

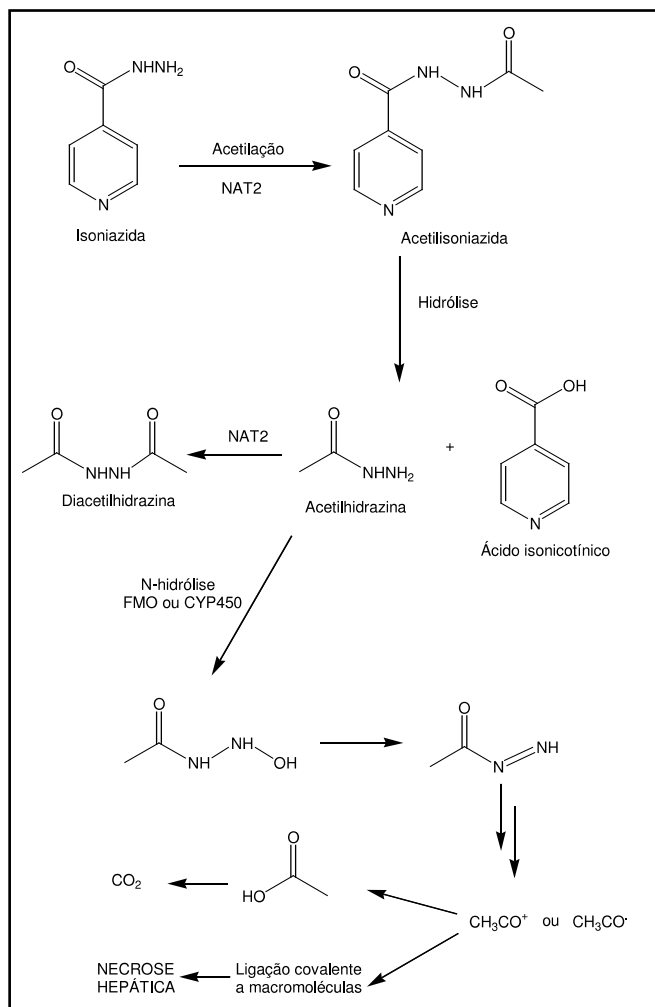


FIG. 2 - Principal via de metabolização da isoniazida: metabólitos tóxicos e hepatotoxicidade.

assim como os mecanismos de resistência a essa substância.

Outro fator que parece estar associado à hepatotoxicidade da isoniazida é a idade do indivíduo, pois se observa que esse fenômeno é raro em pacientes com idade até 20 anos, mas é bastante freqüente em idosos, provavelmente, devido ao aumento de meia-vida do fármaco, provocado pela diminuição da função hepática nesses indivíduos. Por isso, esse efeito também é verificado em pacientes com problemas hepáticos crônicos²³.

A utilização de isoniazida requer uma monitorização da função hepática durante toda a duração do tratamento, visto que esse fármaco causa alterações nos níveis das transaminases em até 20% dos pacientes no primeiro mês, havendo após esse período a normalização dessas taxas, o que pode não acontecer em hepatopatas, porque estes estão com a função hepática e níveis séricos de transaminases diminuídos.

Mesmo com esses riscos de hepatotoxicidade, a isoniazida é um fármaco essencial no combate ao bacilo da tuberculose, cuja relação risco-benefício é pequena, até mesmo para hepatopatas. Por isso, mesmo em casos de insuficiência hepática grave, esse medicamento não é retirado do esquema de tratamento, sendo apenas aconselhável que o mesmo tenha sua dose reduzida à metade em tais pacientes²⁴.

Outra droga bastante hepatotóxica utilizada no tratamento padrão da tuberculose é a pirazinamida, sendo esse seu principal efeito adverso. Quando administrada em doses de 40 a 50mg/kg/dia, acontece aumento dos níveis das aminotransferases em 20% dos casos, além da presença de hepatite sintomática em 10% dos pacientes submetidos ao tratamento. Esse fármaco pode causar ainda necrose na região centrolobular do fígado e falência hepática aguda. O aparecimento desses efeitos indesejáveis é ainda mais incidente em presença de isoniazida e rifampicina. Por isso, pacientes com hepatopatias conhecidas devem ter a função hepática monitorada regularmente, sendo em alguns casos recomendável a redução da dose para 25mg/kg (no máximo 2g). Já em casos de hepatopatias mais graves, como cirrose, hepatite crônica ou insuficiência hepática grave, não é aconselhável a combinação de pirazinamida e rifampicina, por essa última ser capaz de aumentar os efeitos hepatotóxicos da primeira, devido à indução das enzimas CYP450. Logo, nesses casos o tratamento deve ser iniciado com a associação entre estreptomicina, etambutol e isoniazida²⁰.

Assim como, isoniazida e pirazinamida, a rifampicina também possui um alto teor de hepatotoxicidade, podendo causar isoladamente ligeira hepatite, com manifestações sistêmicas de hipersensibilidade. No entanto, é pelo fato de ser um forte agente indutor do sistema microsomal hepático, que a rifampicina torna-se um fármaco bastante peculiar, pois pode interferir diretamente no metabolismo de outros fármacos, podendo assim aumentar as toxicidades dos mesmos. Um exemplo clássico é a potencialização dos efeitos hepatotóxicos da própria isoniazida, quando os dois fármacos são administrados em combinação²⁵.

Além dessa, muitas outras interações são conhecidas, como por exemplo, a associação de rifampicina com antifúngicos azólicos, corticosteróides, anticoagulantes orais, opiáceos, hipoglicemiantes orais, anticoncepcionais orais, macrolídeos, fenil-hidantoína, bloqueadores do canal de cálcio, β-bloqueadores, benzodiazepínicos, ciclosporina e inibidores de protease (IP). Esta última interação é extremamente relevante devido ao aumento do número de pessoas co-infectadas com TB/HIV em todo o mundo. Esses fármacos são metabolizados pelo CYP3A4, que é fortemente induzido pela rifampicina, promovendo diminuição das concentrações plasmáticas dos IP, o que pode levar ao desenvolvimento de mecanismos de resistência viral frente a esses fármacos²⁶.

O potencial indutor desse fármaco é tão grande que ela própria é capaz de estimular o seu metabolismo. Isso acontece porque, após ser metabolizada no fígado, dois terços da dose de rifampicina é eliminada pela bile, sendo o restante da dose reabsorvida no intestino, fazendo aumentar progressivamente os níveis séricos do fármaco. Após 14 dias, há produção de enzimas que favorecem a metabolização da própria rifampicina.

Desse modo, em pacientes com hepatopatias moderadas e graves, há diminuição da metabolização da rifampicina, o que promove o aumento da reabsorção do antibiótico no intestino, elevando ainda mais os seus níveis séricos e, conseqüentemente, os efeitos hepatotóxicos do tratamento anti-TB de modo geral. Por essa razão, o uso desse medicamento em alcoólatras, cirróticos, portadores de hepa-

TABELA II
Alguns fármacos de segunda linha utilizados no tratamento da tuberculose e seus principais efeitos colaterais

Fármaco	Potencial hepatotóxico	Efeitos adversos mais comuns
Etambutol	- Hepatite e alteração das provas de função hepática	- Neuropatia periférica (queimação das extremidades) - Hiperuricemia (com ou sem sintomas) - Neurite ótica
Estreptomicina	- Hepatite e alteração das provas de função hepática	- Prurido cutâneo - Exantemas - Hipoacusia - Vertigem e nistagmo
Etionamida	- Hepatotoxicidade (1 a 2% dos casos)	- Intolerância gástrica - Alterações do sistema nervoso central (diplopia, vertigens, cefaléias, alucinações, depressão, etc.) - Hipoglicemia
Ácido para-amino salicílico	- Hepatotoxicidade	- Alterações gastrointestinais - Reações cutâneas de hipersensibilidade

tite aguda ou crônica deve ser evitado ou sua dose deve ser reduzida em 30 a 40%, nos casos em que sua utilização é indispensável²⁰.

Em caso de falência do tratamento padrão contra TB, utilizam-se fármacos de segunda escolha, como por exemplo, etambutol, estreptomicina, ácido para-amino salicílico, cicloserina, tioacetazona, etionamida, fluorquinolonas, linezolida, dentre outros. Na **Tabela II**, mostram-se alguns desses fármacos de segunda linha, seus potenciais hepatotóxicos e principais efeitos colaterais²⁰.

• Tuberculose em pacientes nefropatas

Sabe-se que os pacientes acometidos por doenças renais e tuberculose concomitante, assim como os hepatopatas, podem apresentar problemas relacionados ao aumento de toxicidade dos fármacos anti-TB, devido a dificuldades de sua eliminação renal. Por este motivo, antes de se iniciar qualquer esquema terapêutico é necessário que se conheça o *clearance* da creatinina, para que a partir de então sejam ajustadas as doses de cada fármaco. Esse é um parâmetro muito utilizado para se avaliar a capacidade de filtração glomerular, que, por sua vez, pode ser uma boa estimativa da função renal do indivíduo. Para isso, utiliza-se normalmente a equação A.

Logo, de acordo com o valor encontrado para o *clearance* da creatinina, expresso em mL/min, recomenda-se o reajuste das doses ou aumento do seu intervalo. Na **Tabela III**, encontram-se expressos os procedimentos recomendados para cada droga, para diferentes dosagens do *clearance*²⁰.

Alguns medicamentos como rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etionamida e protionamida, na maioria das vezes, podem ser administrados sem qualquer ajuste de dose, porque são eliminados pela bile ou possuem seus metabólitos não eliminados pelos rins. No entanto, a estreptomicina e o etambutol requerem cuidados especiais, visto que são eliminados, quase que exclusivamente, por esses órgãos. É recomendada a redução da dose desse último para 25mg (três vezes

Equação A

$$\text{Clearance de creatinina} = (140 - \text{idade}) \times (\text{peso/Kg}) \text{ para homens (x0,85 para mulheres)}$$

$$72 \times \text{creatinina sérica mg\%}$$

TABELA III
Ajuste das doses dos fármacos de acordo com o clearance da creatinina em pacientes com insuficiência renal

Fármaco	Conduta	Clearance (mL/min)		
		> 50-90	10-50	<10
Rifampicina	Diminuição da dose	100%	100%	100%
Isoniazida	Diminuição da dose	100%	75-100%	50%
Pirazinamida	Aumento do intervalo entre as doses	24h	24h	48-72h
Etambutol	Diminuição da dose	100%	50-100%	25-50%
Etionamida	Diminuição da dose	100%	100%	50%
Estreptomina	Aumento do intervalo entre as doses	24h	24-72h	72-96h

por semana), quando o clearance da creatinina estiver entre 50 e 100mL/min. Quando esse índice ficar entre 30 e 50mL/min, a dose deve ser diminuída para 25mg e administrada duas vezes por semana. Já a estreptomina, devido a sua ototoxicidade e nefrotoxicidade conhecidas, deve ser evitada, se possível, em pacientes com comprometimento da função renal²⁸.

Dentre os pacientes nefropatas, aqueles submetidos à hemodiálise ou transplante renal são os que apresentam maiores riscos de infecção e morte por tuberculose. Por exemplo, alguns dados estatísticos servem para demonstrar a incidência da TB em recém-transplantados: em países desenvolvidos, varia de 1 a 4% o número desses pacientes que são acometidos pela TB, enquanto que em países em desenvolvimento, esses números variam de 10 a 15%. Além disso, as taxas de mortalidade por TB nesses pacientes também são altas, chegando a 30%, devido às dificuldades de diagnóstico e falta de sintomas, que são mascarados por causa da imunossupressão^{29,30}. Com relação aos pacientes em hemodiálise, um estudo realizado nos EUA com 307 pacientes, mostrou que 48 desses apresentaram resultados do teste tuberculínico positivo. Outro estudo, realizado na Califórnia (EUA), demonstrou uma incidência de 134 por 100.000 pacientes submetidos à diálise regular que desenvolveram TB³¹⁻³³.

Portanto, vale ressaltar que, frequentemente, esse grupo de pacientes recebe tratamento profilático contra TB, que consiste na administração de isoniazida durante um ano. Essa prática mostra resultados eficientes, como demonstra um estudo realizado na Turquia com 520 pacientes transplantados, que receberam tal medicação, relatando-se apenas 22 casos de tuberculose. Entretanto, ocorreram 6 mortes, sendo uma delas associada aos efeitos tóxicos da isoniazida²⁸.

CONCLUSÕES

Tendo em vista os papéis fundamentais do fígado e dos rins, principalmente, na biotransformação e eliminação de fármacos, bem como as dificuldades encontradas por pacientes com problemas renais e hepáticos infectados pelo bacilo da tuberculose, faz-se necessário o desenvolvimento de novas terapias capazes de minimizar os efeitos tóxicos sobre esses órgãos, que possuem vital importância para manutenção da homeostase do organismo.

REFERÊNCIAS

- De Souza M.V.N. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. *Química Nova* 2005; 28: 678-682.
- De Souza M.V.N. Tuberculose em pacientes HIV-positivos, um grave problema de saúde pública mundial. *Rev. Bras. Farm.* 2006; 87(2): 42-44.
- Murray, M.T. Powerful Support for Healthy Liver Function. *Mind Publishing*, 2001.
- www.hepcentro.com.br. Acessado em 23/11/06
- American Liver Foundation. Facts At a Glance: The Liver and Liver Disease, 2005
- Jemal, A. *et al.* Cancer Statistics, 2006. *CACancer J Clin* 2006;56:106-130.
- www.sbn.org.br/Publico/rim.htm. Acessado em 01/12/06.
- Schieppati, A., Remuzzi, G. Fighting Renal Diseases in Poor Countries: Building a Global Fund with the Help of the Pharmaceutical Industry. *Am Soc Nephrol* 2004; 15: 704-707.
- Franco, Y. O., Franco, L. M. Biotransformação: importância e toxicidade. *Saúde em Revista* 2003; 5(9): 69-76.
- Shimada, T. *et al.* JPharmacol. Exp. Ther. 1994, 270 (1):414.
- Brasil. Ministério da Saúde. Controle da Tuberculose: uma integração ensino-serviço. 5ª ed., Rio de Janeiro: CRPHF-MS/NUTES-UFRJ; 2002.
- Orellana, M.B., Guajardo, V.T. Actividad del citocromo P450 y su alteración en diversas patologías. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 85-94.
- Lin, J.H., Lu, A. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinetic* 1998; 35: 361-90.
- Martín, R.A. *et al.* Efectos tóxicos del tabaco. *Rev. Toxicol.* 2004; 21:64-71.
- Dubé, M.P. *et al.* Preliminary Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Adults Infected with Human Immunodeficiency Virus and Receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clinical Infectious Diseases* 2000;31:1216-24
- Fonseca, F.A.H. Farmacocinética das estatinas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005; 85(S5): 9-14.
- Shitara, Y., Sato, H., Sugiyama, Y. Evaluation of drug-drug interaction in the hepatobiliary and renal transport of drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 45:689-723.
- Bonate, P.L.; Reith, K.; Wei, S. Drug interactions at the renal level. Implications for drug development. *Clinical Pharmacokinetics* 1998; 34 (5): 375-404.
- Lindberg, M.C.; Cunningham, A.; Lindberg, N.H. 7 Acute phenobarbital intoxication. *Southern Medical Journal* 1992; 85 (8): 803-807.
- Matos, L.C., Martins, B. Hepatites tóxicas: revisão da literatura. *Medicina Interna* 2005; 12(4): 239-258.
- Harries, A.D., Maher, D., Graham, S. TB/HIV: manual clínico, 2ª edição WHO/HTM/TB/2004.329
- www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0304/Tuberculose/doc/iso%20toxico.htm. Acessado em 25/11/06.
- Pereira Filho, R.A., Sevá-Pereira, A., Magalhães, A.F.N., Ramalho, A.S. A acetilação da isoniazida na cirrose hepática. *Revista Paulista de Medicina* 103: 276-279, 1985.
- Pereira, R.M., Tresoldi, A.T., Hessel, G. Insuficiência hepática pelo uso de isoniazida: relato de caso. *Arq Gastroenterol* 2000; 37(1): 72-75.
- Pineda, N.I.S. *et al.* Chemoprophylaxis in the prevention of tuberculosis. *J. bras. pneumol.* 2004; 30(4): 395-405.
- Ormerod, L.P., Kkinner, C., Wales, J. Hepatotoxicity of antituberculous drugs. *Thorax* 1996; 51:111.
- De Souza M.V.N. Rifampicina, um importante fármaco no combate à tuberculose. *Rev. Bras. Farm.* 2005; 86(3): 92-94.
- Pecoits-Filho, R. Diagnóstico de Doença Renal Crônica: Avaliação da Função Renal. *J Bras Nefrol* 2004; 26(3) S1: 4-5.
- Eastwood, J.B., Corbishley, C.M., Grange, J.M. Tuberculosis and the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 1307-1314.
- Niewczas, M. *et al.* Tuberculosis in Patients After Renal Transplantation Remains Still a Clinical Problem. *Transplantation Proceedings* 2002; 34:677-679.
- Mitchison, D.A., Ellard, G.A. Tuberculosis in patients having dialysis. *British Medical Journal* 1980: 1533.
- Ahmed, A.T., Karter, A. J. Tuberculosis in California dialysis patients. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2004; 8(3):341-345.
- Vinay, S. *et al.* The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. *Transplantation* 1996; 61(2): 211-215.
- Sayiner, Abdullah, S. *et al.* Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68(9):1268-1271.

Contatos

E-mail: marcos_souza@far.fiocruz.br