

**A história não terminada de um questionamento
ou
Porque a RMP deve ser usada em jejum**

Crônica inédita

Tudo começou na internet dessa forma...

Meu Caro Fernando,

D. me questionou qual o tempo ideal entre a tomada das drogas do Esquema RHZ e a ingesta de alimentos e se existiria algum estudo sobre o assunto. V. quer responder?
M.

Meus Caros D. e M. (que me repassou a questão)

De fato, já procurei e não achei nenhum estudo específico para avaliar qual o tempo de ingesta dos esquemas associando RHZ e o desjejum. Há alguma coisa em Clínicas Médicas da América do Norte, da década de 80 e 90, além de alguns artigos sobre R repassados pelo Lab. Le Petit (Daw Chemical) relatos de que a R deveria ser administrada distante das refeições, pois sua absorção competiria com os alimentos (não pude revê-los agora, pois estou trabalhando em coisas mais importantes, mas prometo rever nos meus alfarrábios e estantes assim que puder). Quando escrevi sobre tratamento da tuberculose no JP especial de 1993 e no capítulo do Tratado de Infectologia - Veronesi & Focaccia, sugeri como procedimento que as cápsulas (R+H) fossem tomadas em jejum, esperar ½ hora, realizar o desjejum e depois tomadas os comprimido de Z, exatamente pelas características da R. Não tenho certeza, mas ouvi do P., que lá, no Rio Grande do Sul, eles testaram dois grupos, um com tomadas em jejum e outro com ingesta logo após o desjejum e que os resultados foram iguais (nunca publicaram, mas parece que apresentaram um comunicado em Congresso). Quem sabe em Brasília, estando todas as "florisbelas tísicas" juntas (tai, gostei da denominação para os viciados em TB - claro, que eu sou uma delas!), possamos rever esta questão. Irei armado (fundamentado).
Saudações "beloflorísticas",
Fernando.

Continuou assim...

Meu Caro D.,

Já achei as citações e referências. O convito para um "papo/debate" em Brasília. Vou armado/documentado, prepare também suas armas/referências. Espero um "duelo" com resultados favoráveis para ambas as partes.
Até Brasília, meu caro D.
Abraços,
Fernando.

Caro Fernando:

Tenho certeza que não será um duelo! Estou à disposição para discutir essa questão com você. Porém, apreciaria conhecer sua opinião agora. Qual deve ser o intervalo na sua opinião?

D.

Meu Caro D.

V. afobado, eu ansioso. Em anexo uma rápida revisão que escrevi me preparando para o "embate" de idéias lá em Brasília. Como "paga" pelo adiantamento, peço que V. escreva um texto sobre esta revisão para publicarmos, com direitos de revisão e participação de M. e quem sabe do P. e seus resultados... Este assunto é realmente palpitante e atual. Certamente, nós quatro, capazes e responsáveis para tal publicação. Aguardo sua resposta.

Saudações,

Fernando Fiuza de Melo.

A RMP E OS ALIMENTOS

1) O uso da RMP em jejum foi justificado em um texto sobre tratamento escrito no JP vol.19, Número Especial sobre TB, coordenado por mim e com o texto meu e do Afiune, citando Farr B, Mandell GK. Rifampicina. in Clinicas Médicas da América do Norte. Terapia antimicrobiana, trad. port. Ed. Interamericana jan 1982;169-181; Cynamon MH, Sally PK. Chemotherapeutic agents for mycobacterial infections. in Tuberculosis corrent concepts and treatement. Friedman LN, 1994;237-257 e Travesso AB. Uma história ainda não escrita... Publicação da DawLepetit, versão em português de 1974.

2) Ambas citações referem que os alimentos interferem na absorção da droga, retardando e reduzindo as concentrações séricas. Ambas recorrem a Mandell GL, Sande MA. Drugs used in the chemoterapy of tuberculosis and leprosy. in Goodman AG, Goodman LS, Gilman A. The pharmacologyy basis os therapeutics, 6th Ed., New York, Macmillan Book Co. 1980;1203-1206, por mim confirmada numa das traduções para o português.

3) Pelo que pude entender, a concentração sérica da RMP se faz por captação hepática, metaboliza por desatilação e tem excreção biliar. A desacetilação (também provocada por vários tipos de alimentos) diminui a reabsorção após a excreção biliar, aumentando a excreção fecal, reduzindo a circulação entero-hepática. Considere-se ainda, que 6 a 30% da droga é eliminada pela urina, embora não haja necessidade de ajustes na insuficiência renal pela eliminação hepática, o que é exigido na disfunção hepática.

4) É preciso, entretanto, considerar que a meia-vida inicial de 1,5 a 5 horas se reduz em 40% durante as primeiras duas semanas por causa da maior excreção biliar, o que, para muitos e para mim, explica porque quando associado a INH-resistente (esta tem ação mais rápida) pode ocorrer também resistência associada a RMP.

5) Tomando por base que a RMP após uma única dose oral (entre 150 a 450mg) alcança níveis de concentração nos diversos órgãos, tecidos e líquidos orgânicos bem acima do MIC de 0,005-0,2 para o M. tb, sendo o mais baixo no exudato pleural com 0,14, pode-se imaginar que nas doses usuais de 600mg/dia, contamos com uma confortável margem de segurança entre a dose ingerida e os níveis de MIC. O que pode explicar os resultados de Picon que não encontrou resultados diferentes ao usar esquemas RHZ com uso da RH em jejum e após alimentos.

6) Com estas considerações farmacocinéticas e farmacodinâmicas acredito que suas observações sobre a Cmax, não procedem, se diferentemente da afirmação de ser este o principal parâmetro farmacocinético, levarmos em conta que, para o assunto discutido, o fundamental seria a relação da dose usual ingerida e os níveis de MIC nos diversos locais orgânicos. Os alimentos mais diminuem que retardam a absorção da droga.

7) Os objetivos da terapia no caso do M.tb, lerdo e de multiplicação lenta, o importante é a redução inicial das populações de rápido crescimento, responsável pelos sintomas (fase de ataque com a maior potência de associação de drogas) e, sua continuidade com drogas esterilizantes (fase de manutenção) que garante a esterilização e eliminação dos bacilos persistentes. A seleção de cepas resistentes seria evitada pela associação de drogas potentes, esterilizantes, usadas de forma prolongada e facilitada por doses aquém do MIC e especialmente pela interrupção do tratamento. Portanto, na TB, menos que a absorção mais ou menos rápida, o importante é a associação, a potencia das drogas associadas, o prolongamento e a adesão ao esquema.

Caro Fernando:

O assunto é tão palpitante que hoje pela manhã comprei o livro: Nutrição Clínica FÁRMACO X FÁRMACO - FÁRMACO X NUTRIENTE - NUTRIENTE X NUTRIENTE - FITOTERÁPICO X FÁRMACO - Nelzir Trindade Reis - Editora Rubio.

Aceito a proposta/desafio de redigir a revisão sobre o assunto. Caso você e os demais concordem, assumo a responsabilidade de autoria da publicação, levando-se em consideração que a questão foi colocada por mim. Tenho todo interesse em esgotar as literaturas nacional e internacional. É o que estou fazendo nos últimos dois meses.

Porém não podemos nos perder na teoria, as perguntas que precisam ser respondidas a luz das poucas informações existentes, levando-se em consideração as diferentes respostas dadas na prática clínica são:

Qual é o intervalo de tempo a ser recomendado entre a ingesta de RHZ e o desjejum?

Procede recomendar a ingesta de pirazinamida após o desjejum?

Até onde eu saiba, não há mais tempo hábil para respondermos a essas perguntas nesse II Consenso, mas, no mínimo, precisamos discutir a questão...

Apenas para "colocar lenha na fogueira" vou te lembrar que numa das suas aulas, você já disse várias vezes que as drogas atuam muito mais por C_{máx} do que por nível sérico nas 24 h (MIC).

Um grande abraço!!

D.

Tentei terminar assim...

Uma contenda não resolvida

Meu Caro amigo D.

Preste atenção, não entre na contra mão...
Um dia escrevi, falei o que de outros li e ouvi,
as drogas anti-TB, por nível e por pico hão de agir...
a depender de sua farmacodinâmica ação.

Estrepto, por exemplo, para ter sua função,
dizem a lenda, a encomenda e o escrivão,
depende mais do pico que de maldição.
Outras, entretanto, de forma diferente agirão.
Sobre estas, afirmam, por nível funcionarão,
liquidando os bacilos em sua evolução.

Ao que parece, o amigo não entendeu
foi o que ao escrever, minha idéia forneceu.
O ritmo do plasmático cortisol, certamente,
estimularia os bacilos, ativos ou dormentes,
e ao se multiplicarem, tem sua cápsula aberta,
em seu ser entra a droga e a morte é certa.

Nesta forma de pensar o que mais importa
é o máximo das drogas que o soro suporta.
No instante que o bacilo mais cresce
seria o mesmo que ele mais fenece.
No melhor de sua multiplicação
o melhor da droga em sua ação.

Independente assim da absorção mais plena
mas do quanto ela se difunde no sistema.
Seja o pico, seja o nível, não importa,
mas do momento que o fármaco aporta
e no interior do bacilo se concentre
para destruí-lo de forma consistente.

Há, entretanto, meu caro, um senão
pois o que escrevi foi uma formulação.
Uma hipótese a ser comprovada,
por um estudo e tese formulada.
Tenho o modelo em minha cabeça
procuro alguém que o estabeleça.

Por fim, encerro esta contenda
em versos para que você entenda.
Quem sabe, um dia resolvida,
com engenho e arte estabelecida.

Fernando Augusto Fiuza de Melo

**Mas com certeza deverá continuar...
em Brasília ou outro lugar...
pois não somos de amofinar *...**

* Amofinar – afinar, acovardar, estremecer, desistir, no bom paraensês