

## RIFAMPICINA

ANTIBIÓTICO

### FÓRMULA MOLECULAR

$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$

### PESO MOLECULAR

822.953 g/mol

### CAS

13292-46-1

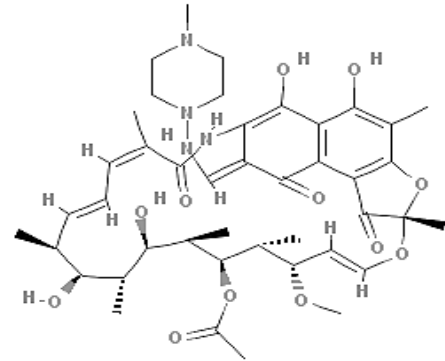
### DCB

07719

### CLASSE

Antibiótico de amplo espectro da família das rifamicinas

### ESTRUTURA QUÍMICA



### INDICAÇÃO

A rifampicina é a mais utilizada em Medicina Veterinária. É considerado um antibiótico de amplo espectro de ação, com atividade contra bactérias gram-positivas e intracelulares suscetíveis, incluindo espécies de *Staphylococcus* (incluindo cepas resistentes à meticilina); *Streptococcus* spp.; *Rhodococcus equi*; *Corynebacterium pseudotuberculosis* e a maioria das cepas de *Bacteroides* spp.; *Clostridium* spp.; *Neisseria* spp. e *Listeria* spp. Organismos Gram-negativos não são afetados em doses de rotina. Em pequenos animais, ela é usada ocasionalmente para tratar infecções estafilocócicas, particularmente as cepas resistentes à meticilina.

Contudo, para prevenir a ocorrência da resistência, muitos clínicos aconselham o uso de rifampicina em associação com outro antibiótico para diminuir a emergência de cepas resistentes. Em pequenos animais, o fármaco é por vezes utilizado em combinação com outros agentes antifúngicos (anfotericina B e 5-FC) no tratamento da histoplasmose ou aspergilose com envolvimento do SNC.

Em níveis muito altos, a rifampicina tem atividade contra poxvírus, adenovírus e *Chlamydia trachomatis*.

### DESCRIÇÃO

As rifamicinas (rifomicinas ou rifocinas) constituem um grupo de antibióticos obtidos inicialmente da cultura de *Streptomyces mediterranei*, em 1957. Esse microrganismo era produtor de várias substâncias com ação antimicrobiana, as quais foram identificadas com diferentes letras: A, B, C, D, E etc. Destas substâncias, a mais ativa e com menor toxicidade para animais de experimentação foi a rifamicina B, a partir da qual foram obtidos vários derivados semissintéticos, como a rifamicina SV, a rifamida (rifamicina M) e a rifampina (rifampicina).

A busca de rifamicinas que pudessem ser absorvidas quando administradas por via oral permitiu a obtenção da rifampina (rifampicina), em 1966. Esse antibiótico mostrou maior atividade in vitro contra as bactérias gram-positivas e *Mycobacterium tuberculosis* e também contra várias bactérias gram-negativas.

As rifampinas constituem, portanto, uma família de antibióticos semissintéticos derivados da rifamicina B, que quimicamente são formadas por hidrocarbonetos aromáticos macrocíclicos.

Resistência bacteriana: A resistência bacteriana cromossômica às rifampinas se desenvolve com relativa facilidade, motivo pelo qual se costuma associá-las a outros antimicrobianos (p. ex., eritromicina). A resistência adquirida ocorre fundamentalmente pelo surgimento de microrganismos mutantes contendo genes de resistência que codificam uma RNA-polimerase refratária à inibição pelas rifampinas.

Resistência cruzada entre as diferentes rifampinas já foi descrita e recentemente foi também descrita resistência cruzada com outros antimicrobianos não relacionados às rifampinas.

**Nota:** Segundo as literaturas, para uso tópico, é usada a rifamicina SV.

## RIFAMPICINA

### MECANISMO DE AÇÃO

O principal mecanismo de ação da rifampicina é a inibição da atividade RNA-polimerase-DNA-dependente. A rifamicina entra na célula bacteriana e forma complexos estáveis com a subunidade  $\beta$  das RNAPolimerases-DNA-dependentes dos microrganismos. Essa ligação resulta em enzimas inativas e inibição da síntese de RNA (RNA mensageiro, RNA ribossômico e RNA transportador), inibindo a síntese proteica em todos os estágios. Essa inativação pode ocorrer nas células dos mamíferos, mas em concentrações muito mais altas do antibiótico.

A rifampicina tem atividade bactericida sendo ativas contra microrganismos extracelulares e intracelulares (*Brucella*, *Mycobacterium*, *Rhodococcus*, *Chlamydomphilia* etc.). São capazes de entrar nos neutrófilos e macrófagos, matando bactérias intracelulares, sem interferir com a fagocitose. Esses antibióticos atravessam mais facilmente a parede celular das bactérias gram-positivas do que as gram-negativas.

### FARMACOCINÉTICA

A rifampicina após administração oral é rapidamente absorvida pelo sistema digestório do homem e do cão. A absorção da rifampicina é alta em meio ácido e 80% ligam-se às proteínas plasmáticas. A rifampicina é altamente lipossolúvel e ligeiramente solúvel em água e etanol. É mais solúvel em pH ácido. As soluções devem ser acidificadas (por ex., ácido ascórbico) para prevenir oxidação e melhorar a solubilidade.

A rifampicina por ser bastante lipofílica, permite ampla distribuição pelos diferentes tecidos, alcançando altas concentrações nos pulmões, no fígado, na bile e na urina, no leite, nos ossos, em abscessos e no sistema nervoso central, sendo bastante efetivas para infecções intracelulares e teratogênicas para roedores. A rifampicina penetra também nas células fagocitárias, destruindo bactérias intracelulares sensíveis.

A rifampicina é metabolizada no fígado produzindo um metabólito ativo (25-desacetil-rifampicina) e em menor quantidade produtos de glicuronidação, que também tem atividade antibacteriana. Tanto este metabólito como o fármaco inalterado são excretados principalmente na bile. Tanto a rifampicina quanto a 25-desacetil-rifampicina são também passivamente filtradas pelos rins.

A rifampicina causa indução das enzimas hepáticas, tendo sido observada em seres humanos, suínos, cães, bovinos e roedores. Essa indução enzimática pode alterar a disponibilidade de outros medicamentos como os barbitúricos, cloranfenicol, corticosteroides, ciprofloxacino, trimetoprima, itraconazol, cetoconazol e teofilina. Como indutor hepático, a rifampicina induz sua própria biotransformação, fazendo com que a administração de doses múltiplas reduza significativamente sua meia-vida de eliminação. Cinco dias de tratamento são suficientes para a indução enzimática, podendo durar por mais de 2 semanas após a interrupção do tratamento. A meia vida em cães é de aproximadamente 8 horas.

### EFEITOS ADVERSOS

São raros e pode ocorrer hepatotoxicidade em animais com doença hepática preexistente.

A hepatotoxicidade é vista com mais frequência em cães, quando altas doses são administradas.

Elevações séricas de enzimas hepáticas podem ser observadas.

A urina terá coloração laranja a laranja-avermelhada nos pacientes tratados. A rifampicina também pode promover tonalização da saliva, das lágrimas, suor, fezes, esclera e membranas mucosas para uma coloração laranja-avermelhada.

A rifampicina não é palatável e pode ser difícil de administrar a alguns animais. A pancreatite tem sido associada à sua administração.

Superdosagem/Toxicidade aguda: Sinais clínicos associados à sobredosagem de rifampicina oral geralmente são extensões dos efeitos adversos descritos acima (coloração vermelho-alaranjada, GI de fluidos e pele).

## RIFAMPICINA

### CONTRAINDICAÇÕES

Usar com cautela em gestantes, lactantes e hepatopatas. Quando administrada com outros medicamentos, deve ser considerada uma eliminação mais rápida dessas. Usar com cautela em animais que estão sob risco de desenvolver pancreatite. Devido ao risco de hepatite, usar com cautela com qualquer outra substância que possa ser potencialmente hepatotóxica (por ex., sulfonamidas, anticonvulsivantes, paracetamol).

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

São possíveis múltiplas interações medicamentosas. A rifampicina é um potente indutor das enzimas do sistema citocromo P450 hepáticas.

Os medicamentos que podem ter suas concentrações diminuídas quando administradas com a rifampicina incluem: os barbitúricos, fluoroquinolonas, benzodiazepínicos, cloranfenicol, corticosteroides, dapsona, cetoconazol, propranolol, quinidina, as progestinas, os digitálicos, a varfarina, anticoagulantes, morfina, teofilina. A rifampicina também é um indutor da bomba de efluxo da membrana (glicoproteína p), que pode ter como consequência a diminuição da absorção oral de outros fármacos.

Aminofilina: exacerbação dos sintomas pulmonares.

Antiácidos: efeito terapêutico diminuído da Rifampicina.

Cloridrato de verapamil: perda da eficácia do Verapamil.

Fluconazol / Itraconazol: efeito terapêutico diminuído de ambas as substâncias.

### DOSES

**CÃES e GATOS:** 10-20 mg/kg, via oral, a cada 8-12 horas.

Administrar em jejum sempre que possível. Se o alimento for administrado concomitantemente, os níveis plasmáticos máximos podem ser retardados e levemente reduzidos.

A rifampicina é geralmente usada por 4-8 semanas.

### FARMACOTÉCNICA

#### Sugestão de excipientes:

**Cápsulas:** Lauril sulfato de sódio 1%, Aerosil 0,2%, Amido 50%, Celulose microcristalina 40,8%, Glicolato amido sódico 8%.

**Suspensão:** Ácido ascórbico 0,1% e flavorizante hidrossolúvel qsp.

Obs.: pH 7,0. A suspensão está sujeita à catálise ácida em pH baixo e oxidação em pH alcalino.

**Biscoitos:** Biscovet®

**Pasta:** Pastavet®

### MODO DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente de 15 a 30°C, ao abrigo da luz direta e da umidade.

### REVISÃO DE LITERATURA

#### **COSTA et al., 2017**

A Brucelose canina é uma doença antrozoönótica que tem como agente etiológico a *Brucella canis*. Possui distribuição mundial e acomete, preferencialmente, canídeo, embora não tenha especificidade. Dentre os sinais clínicos relatados em machos estão a epididimite e a orquite, nas fêmeas, o aborto e a redução da eficiência reprodutiva estão relacionados com a infecção. O diagnóstico diferencial é importante devido ao

## RIFAMPICINA

fato que infecções por diversos agentes causam sinais clínicos relacionados à redução dos índices reprodutivos. O tratamento é baseado no uso de antibióticos, dentre os antibióticos que possuem ação contra o agente podem ser utilizados a miociclina, tetraciclina, diidroestreptomicina, sulfadiazina trimetoprima, gentamicina, doxiciclina, enrofloxacina, rifampicina, dentre outros. Mas não é recomendado o uso de um único antimicrobiano para o tratamento, existindo vários protocolos que podem ser utilizados.

### FERREIRA; ZIMMERMANN, 2017

A Brucelose canina é uma doença antrozoonótica que tem como agente etiológico a *Brucella canis*. Possui distribuição mundial e acomete, preferencialmente, canídeo, embora não tenha especificidade. Dentre os sinais clínicos relatados em machos estão a epididimite e a orquite, nas fêmeas, o aborto e a redução da eficiência reprodutiva estão relacionados com a infecção. O diagnóstico diferencial é importante devido ao fato que infecções por diversos agentes causam sinais clínicos relacionados à redução dos índices reprodutivos. O tratamento é baseado no uso de antibióticos, dentre os antibióticos que possuem ação contra o agente podem ser utilizados a miociclina, tetraciclina, diidroestreptomicina, sulfadiazina trimetoprima, gentamicina, doxiciclina, enrofloxacina, rifampicina, dentre outros. Mas não é recomendado o uso de um único antimicrobiano para o tratamento, existindo vários protocolos que podem ser utilizados.

### REFERÊNCIAS

ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária: Consulta Rápida**. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. 569 p.

COSTA, M. M. et al. Revisão Clínica Médica de Pequenos Animais: Brucelose Canina. *Investigação*, **Investigação**. v. 16, n. 8, p. 1-7, 2017.

FERREIRA, S. T.; ZIMMERMANN, M. Cuidados básicos com a gestante e o neonato felino. **REJET-Revista Científica do Curso de Medicina Veterinária-FACIPLAC**, v. 4, n. 1, 2017.

PAPICH, M. G. **Papich Handbook of Veterinary Medicine**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2020. 1026 p.

PAPICH, M. G. **Manual Saunders Terapia Veterinária - Pequenos e Grandes Animais**. Tradução: Sílvia M. Spada et. al. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 858 p.

PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. 7ª ed. Stockholm: Pharma Vet., 2011. 4053 p.

SPINOSA, H. S.; GORNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 1420 p.

VIANA, F. A. B. **Guia Terapêutico Veterinário**. 4 ed. Lagoa Santa: CEM, 2019, 528 p.