

Nitrofurantoin: analysis of its long-term effects and contraindications

Nitrofurantoína: análisis de sus efectos a largo plazo y sus contraindicaciones

Luciano Queiroz Marcelino¹ , Marcelo Adrian Estrin¹ 

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Universidad Abierta Interamericana.

Received: 25-02-2024

Revised: 19-06-2024

Accepted: 24-09-2024

Published: 01-01-2025

How to Cite: Queiroz Marcelino L, Adrian Estrin M. Nitrofurantoin: analysis of its long-term effects and contraindications. Interamerican Journal of Health Sciences. 2025; 5:267. <https://doi.org/10.59471/ijhsc2025267>

ABSTRACT

Introduction: urinary tract infections are common and affect mostly women, where nitrofurantoin is widely used in this type of conditions. However, this drug is not free of adverse effects and complications, such as hypersensitivity reactions, pulmonary and hepatic disorders.

Objectives: to analyze the long-term adverse reactions and contraindications of nitrofurantoin in patients with urinary tract infection.

Method: a literature review was carried out, which consisted of reading and analyzing different citations in the PubMed database, Google Scholar, and Cochrane library. Search strategies were used by combining terms to structure search strategies.

Results: a total of 5 articles were used to understand the long-term adverse effects of nitrofurantoin. The analysis of the evidence shows that being female, elderly, and recurrent urinary tract infections are the main risk factors for suffering these adverse effects.

Conclusions: nitrofurantoin is a widely used antimicrobial for the treatment of urinary tract infection. In elderly patients, mainly female, suffering from recurrent UTI, prolonged use may develop adverse effects, either mild (bacterial resistance or gastrointestinal symptoms) or severe (pulmonary, hepatic symptoms and in some cases neuropathies).

KEYWORDS

Nitrofurantoin; Adverse Reactions; Contraindications.

RESUMEN

Introducción: las infecciones del tracto urinario son comunes y afectan mayormente a mujeres, donde la nitrofurantoína es ampliamente usada en este tipo de afecciones. Sin embargo, este fármaco no está excepto de efectos adversos y complicaciones, como reacciones de hipersensibilidad, trastornos pulmonares y hepáticos.

Objetivos: analizar las reacciones adversas a largo plazo y las contraindicaciones de la nitrofurantoina en pacientes con infección urinaria.

Método: se llevó a cabo una revisión de la literatura, la cual consistió en realizar lecturas y análisis de diferentes citas en la base de datos PubMed, Google Scholar, y Cochrane library. Se emplearon estrategias de búsqueda mediante la combinación de términos para estructurar estrategias de búsqueda.

Resultados: se utilizaron un total de 5 artículos para comprender los efectos adversos a largo plazo de la nitrofurantoína. El análisis de la evidencia muestra como principales factores de riesgo a sufrir estos efectos adversos el ser mujer, anciana, y las infecciones recurrentes del tracto urinario.

Conclusiones: la nitrofurantoina es un antimicrobiano muy utilizado para el tratamiento de la infección del

tracto urinario. En pacientes ancianos, principalmente del género femenino, que sufren de ITU recurrente, el uso prolongado puede desarrollar efectos adversos, ya sean leves (resistencia bacteriana o síntomas gastrointestinales), o graves (síntomas pulmonares, hepáticas y en algunos casos neuropatías).

PALABRAS CLAVE

Nitrofurantoine; Adverse Reactions; Contraindications.

INTRODUCCIÓN

Las ITU (Infecciones del tracto urinario) son una de las infecciones bacterianas más comunes en el mundo, y afectan principalmente a las mujeres. Se estima que al menos la mitad de las mujeres experimentarán al menos una ITU en su vida, lo que resalta la importancia clínica de esta condición. Los síntomas típicos de las ITU incluyen urgencia, frecuencia, dificultad para orinar, dolor pélvico y disuria. Estas infecciones pueden progresar a formas complicadas como pielonefritis y sepsis, lo que aumenta su gravedad y la necesidad de tratamiento efectivo. Según estudios como el realizado en Finlandia, casi la mitad de las mujeres que experimentan una ITU desarrollan ITUR, siendo el 24 % de ellas susceptibles de tener una recurrencia en los primeros 6 meses después de la infección inicial. Este fenómeno destaca la importancia de abordar no solo la infección aguda, sino también las estrategias de prevención de recurrencias.^(4,5,6,7)

Nitrofurantoína es un medicamento antibacteriano ampliamente utilizado en el tratamiento de infecciones del tracto urinario (ITU). La Nitrofurantoína ejerce su actividad antibacteriana principalmente interfiriendo con varias etapas del metabolismo bacteriano. Es activa contra una amplia variedad de bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo algunas cepas resistentes a otros antibióticos.

La nitrofurantoína es un antibiótico del grupo de nitrofuranos que tuvo un papel destacado en el tratamiento de las infecciones urinarias bajas y la profilaxis de infecciones urinarias recurrentes hasta los años setenta. Sin embargo, con la aparición de nuevos antibióticos, su uso disminuyó significativamente. A partir de 2011, la nitrofurantoína experimentó un resurgimiento en su recomendación como tratamiento de primera línea para las infecciones urinarias. Esto se debe al aumento de resistencias observado con otros antibióticos, especialmente las quinolonas, lo que ha llevado a la necesidad de revisar y actualizar las estrategias terapéuticas. Aunque efectiva, la nitrofurantoína puede provocar varios efectos adversos. Entre ellos se encuentran las reacciones de hipersensibilidad, como exantema, edema angioneurótico, asma, fiebre o artralgias. Además, se han reportado reacciones más graves, como problemas pulmonares que pueden evolucionar a fibrosis y complicaciones hepáticas, incluyendo hepatitis crónica activa autoinmune y hepatitis aguda citolítica o colestásica.⁽³⁾

Aunque la nitrofurantoína es un fármaco ampliamente utilizado, se ha reconocido que puede causar múltiples reacciones adversas, entre las cuales la toxicidad pulmonar y hepática son significativas. Estas complicaciones son poco comunes pero se han reportado en aproximadamente el 10-18 % de las series de hepatotoxicidad asociada a este medicamento. La hepatitis autoinmune inducida por nitrofurantoína muestra un patrón clínico particular. Predomina en el sexo femenino con alrededor del 85,5 % de los casos. Además, se ha notado que el 38,5 % de los casos se presentan en pacientes ancianos (>65 años), y la edad se identifica como un factor de riesgo particular para la lesión hepática en formas crónicas.⁽⁸⁾

Durante el embarazo, los agentes antibacterianos son los medicamentos más recetados debido a la necesidad de tratar diversas infecciones, siendo la ITU una de las condiciones médicas más comunes durante esta etapa. Es importante destacar que *E. coli* es responsable del 90 % de los casos de ITU durante el embarazo. La ITU no tratada durante el embarazo puede resultar en una morbilidad significativa tanto para la mujer embarazada como para su feto. Por lo tanto, el tratamiento oportuno y efectivo de la ITU es crucial para evitar complicaciones graves. Aunque la nitrofurantoína cruza la placenta rápidamente en baja concentración y desaparece fácilmente de la circulación fetal, existen ciertas situaciones en las que su uso puede no ser apropiado durante el trabajo de parto o en mujeres con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo potencial de anemia hemolítica inducida por fármacos.^(5,7,9)

El uso de nitrofurantoína en adultos mayores ha generado debate debido a cambios en las pautas de la IDSA en 2011, que la recomendaron como tratamiento principal para ciertas infecciones urinarias en mujeres premenopáusicas. Aunque la IDSA resaltó la efectividad y baja resistencia bacteriana de la nitrofurantoína, se mantiene como medicamento potencialmente inapropiado según los Criterios de Beers de la AGS para adultos mayores debido a preocupaciones de deterioro renal. Esto subraya la importancia de una evaluación individualizada al prescribir este fármaco a esta población.^(6,10,11)

MÉTODO

Diseño del Estudio

El presente estudio se resulta como una revisión sistemática, buscando artículos previamente publicados como una revisión sistemática, o ensayo clínico aleatorizados de una manera metódica y exhaustiva con la intención de evaluar los efectos a largo plazo y las contraindicaciones de la nitrofurantoina.

Población de estudio

La población de estudio de esta revisión sistemática está compuesta por los artículos previamente publicados en la base de datos Pubmed, Google scholar y Cochrane library. La selección se realizó mediante una búsqueda de palabras MESH con aplicación de filtros y la selección de aquellos artículos que aportan información relevante sobre el tema.

Criterios de Inclusión

Los criterios de inclusión se basan en investigar artículos que cumplan los siguientes criterios:

- Personas con ITU
- Pacientes que utilizan la Nitrofurantoina en el tratamiento de ITU.

Criterios de Exclusión

- Artículos que incluyan personas que utilizaran Nitrofurantoina una sola vez.
- Artículos que no incluyan a personas con infección del tracto urinario.
- Artículos que incluyan pacientes menores a 5 años.

Intervención propuesta e Instrumento/s para recolección de los datos

Después de una búsqueda meticulosa y exhaustiva de artículos científicos que se basen en el uso de Nitrofurantoina para el tratamiento de la ITU, se seleccionarán los artículos científicos más relevantes para esta revisión. Las variables estudiadas fueron: presencia de ITU, tratamiento con nitrofurantoina, edad.

Plan de Análisis de los Datos

Los artículos seleccionados fueron elegidos a partir de los bancos de datos tales como Pubmed, Google scholar y Cochrane library, fueron así analizados después de la lectura del título y los abstracts en el software Zotero. Por medio de los artículos hallados se utilizaron los criterios de inclusión exclusión para elegir los artículos que sean más relevantes para la investigación.

RESULTADOS

A continuación, se describen los artículos elegibles del presente estudio:

Adverse effects of chronic nitrofurantoin therapy in women with recurrent urinary tract infections in an outpatient setting⁽¹⁾

Se realizó un estudio en una institución de atención terciaria para evaluar los efectos adversos del uso prolongado de nitrofurantoina (NF) en mujeres de 50 a 95 años con infecciones del tracto urinario recurrentes (ITUR). Se consultaron registros médicos electrónicos de 11,200 encuentros entre 2006 y 2018. El análisis se centró en expedientes del Departamento de Urología, incluyendo solo mujeres con terapia diaria de NF por al menos 3 meses. Se evaluaron antecedentes de neuropatía, enfermedad pulmonar y hepática para identificar efectos secundarios, registrando los episodios múltiples de terapia prolongada para calcular el tiempo total de uso. Se incluyeron pacientes con interrupciones breves de NF debido a otros antibióticos o ingresos hospitalarios.

Se incluyeron 221 pacientes, de los cuales el 92 % eran caucásicos con una edad media de 71 años. La mayoría (77 %) recibió 100 mg diarios de nitrofurantoina (NF) durante un promedio de 1,5 años. La principal indicación fue la profilaxis de infecciones del tracto urinario recurrentes (ITUR), seguida de la prevención de ITU asociadas a procedimientos urológicos en pacientes no neurogénicos. La terapia se interrumpió principalmente por preferencia del paciente o falta de indicación, y secundariamente por ITU emergente y cambio de medicación.

El 45 % de los pacientes usaron terapia de reemplazo hormonal vaginal y el 40 % desarrollaron ITU emergente, aunque solo 10 no reiniciaron NF después del tratamiento. Al inicio, el 22 % tenía neuropatía, el 9 % enfermedad pulmonar y el 3 % enfermedad hepática. Ningún paciente desarrolló nueva neuropatía o empeoramiento de la existente, 1 presentó elevación de LFTs y 4 desarrollaron síntomas pulmonares tras un promedio de 3,5 años de uso de NF. Ocho pacientes mostraron cambios crónicos en radiografías de tórax (CXR), pero ninguno suspendió NF y muchos mejoraron en imágenes de seguimiento.

El subanálisis reveló que los pacientes con terapia de NF por ≥ 2 años eran más propensos a estar en terapia supresora crónica para profilaxis post-procedimientos urológicos y a tener interrupciones en la terapia debido a ITU emergente o preferencia del paciente.

Ineffectiveness and adverse events of nitrofurantoin in women with urinary tract infection and renal impairment in primary care⁽⁸⁾

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo utilizando datos del sistema PHARMO RLS para investigar el efecto de la insuficiencia renal en la efectividad y los eventos adversos de nitrofurantoína y trimetoprima en mujeres. La cohorte de nitrofurantoína incluía mujeres con valores conocidos y desconocidos de creatinina, y se evaluó la relación entre la insuficiencia renal y la ineffectividad y eventos adversos de este medicamento. La cohorte de trimetoprima también incluía mujeres con y sin valores de creatinina, enfocándose en la ineffectividad del fármaco. Además, se compararon los eventos adversos entre ambas cohortes.

Se planteó que la insuficiencia renal no afectaría la ineffectividad ni los eventos adversos en usuarias de trimetoprima. Si se encontraban asociaciones para nitrofurantoína, pero no para trimetoprima, se concluiría que estas asociaciones son específicas para nitrofurantoína.

Las pacientes elegibles recibieron prescripciones entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2010, eran mujeres mayores de 18 años, sin prescripciones antibacterianas en los seis meses previos y con al menos un año de historial médico y seis meses de seguimiento. Se excluyeron pacientes con prescripciones de nitrofurantoína o trimetoprima de menos de 3 días o más de 10 días, o que recibieron un segundo antibacteriano antes de completar el primero, así como aquellas con datos inválidos o poco claros.

El estudio evaluó la ineffectividad del tratamiento con nitrofurantoína y la aparición de eventos adversos graves en mujeres tratadas por infecciones del tracto urinario (ITU). La ineffectividad se definió como la necesidad de un segundo antibacteriano distinto a la nitrofurantoína dentro de los 30 días de iniciar el tratamiento. Los eventos adversos, considerados como secundarios, incluyeron hospitalizaciones por reacciones pulmonares, alérgicas, daño hepático, discrasias sanguíneas o neuropatía, diagnosticadas mediante códigos ICD-9 dentro de los 90 días del inicio del tratamiento. Los mismos parámetros fueron aplicados a una cohorte de trimetoprima para comparación.

Concomitant Nitrofurantoin-Induced Autoimmune Hepatitis and Interstitial Lung Disease⁽³⁾

Una mujer iraní de 68 años recibió nitrofurantoína como profilaxis para infecciones del tracto urinario desde enero de 2017 hasta junio de 2019 y nuevamente en septiembre de 2019. Desde noviembre de 2019 hasta marzo de 2020, presentó disnea progresiva, fatiga, calambres e irritante tos nocturna, sin respuesta a otros antibióticos. En abril de 2020, experimentó pérdida de peso, y en junio de 2020 presentó ictericia, picazón leve, orina marrón y acolia fecal. Ingresó a medicina interna, donde se suspendieron nitrofurantoína y otros antibióticos.

El examen físico mostró ictericia esclerótica y crepitantes inspiratorios, con análisis de sangre revelando lesión hepática hepatocelular, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, y ligera disminución de proantrombina. La paciente también tenía una grave deficiencia de vitamina D, sin deficiencia de vitamina B12 o B9. La ferritina estaba elevada, sin mutaciones HFE detectables. Los anticuerpos antinucleares fueron positivos, pero otros anticuerpos autoinmunes y hepatitis viral fueron negativos.

La TC abdominal mostró un hígado lobulado y heterogéneo. La biopsia hepática indicó hepatitis crónica con características autoinmunes y fibrosis moderada, sin lesiones biliares o esteatosis. La TC torácica sugirió fibrosis pulmonar bilateral, confirmada por una evaluación respiratoria posterior. La prueba de función respiratoria indicó enfermedad pulmonar restrictiva moderada. La fibroscopia bronquial no reveló neoplasias ni infecciones, y la ecocardiografía fue normal.

La prueba de transformación linfocitaria mostró un ligero aumento en células TCD4 en presencia de nitrofurantoína, indicando una reacción adversa al medicamento. Ante la disfunción hepática progresiva y la evidencia histológica, se inició un tratamiento adecuado

Se presenta un caso de toxicidad por nitrofurantoína que causó hepatitis autoinmune y enfermedad pulmonar intersticial en una mujer iraní de 68 años, una combinación rara pero descrita en 10- 18 % de los casos de hepatotoxicidad por este medicamento. En Países Bajos, entre 1963 y 1988, el 9,2 % de los casos de hepatitis autoinmune se sospechaba que eran inducidos por medicamentos, principalmente nitrofurantoína o minociclina. Datos europeos muestran que de 7868 reacciones adversas a nitrofurantoína, el 9,4 % fueron trastornos hepatobiliares, incluidos 78 casos de hepatitis autoinmune.

En el caso presentado, la claritromicina fue descartada como causa principal debido a la falta de relación temporal y patrón típico de lesión. La hepatitis autoinmune inducida por nitrofurantoína es más común en mujeres mayores de 65 años, presentando frecuentemente un patrón de lesión hepatocelular y, en algunos casos, colestasis. La teoría es que un producto de degradación de la nitrofurantoína activa células T citotóxicas, causando lesión hepática.

La nitrofurantoína también se asocia con lesión pulmonar en un 28,5 % de los casos, incluyendo fibrosis pulmonar o enfermedad intersticial. La causa podría ser la generación de radicales de oxígeno. Este caso resalta la complejidad

en la identificación y diagnóstico de toxicidad por nitrofurantoína, especialmente cuando existen factores de confusión como toxicidad orgánica concomitante no diagnosticada y la falta de práctica en la notificación de reacciones adversas a medicamentos. La recuperación clínica y analítica generalmente ocurre 1-2 meses después de suspender el medicamento, aunque la disfunción pulmonar puede persistir.

How Common Are Pulmonary and Hepatic Adverse Effects in Older Adults Prescribed Nitrofurantoin?⁽¹²⁾

El estudio se enfocó en personas de 65 años o más que recibieron recetas de nitrofurantoína en el Centro Médico de la Universidad de Texas Southwestern entre enero de 2010 y diciembre de 2014, utilizando registros electrónicos de salud. Se incluyeron todas las recetas sin importar el origen o la ubicación de la farmacia receptora.

Determinación de Eventos Adversos (EA): posibles eventos adversos graves asociados a nitrofurantoína se identificaron mediante códigos ICD-9 específicos. Dos estudiantes de medicina revisaron manualmente los registros para evaluar la probabilidad de un EA asociado a nitrofurantoína, utilizando una matriz de decisiones para reducir la subjetividad. Se consideraron factores como edad, sexo, cantidad de cápsulas, número de recetas, alergia a la nitrofurantoína y tasa de filtración glomerular estimada.

Evaluación de Eventos Adversos: un evento adverso debía ocurrir dentro de los 6 meses posteriores a una receta episódica o hasta un año después del uso profiláctico. Se revisaron los registros médicos en busca de problemas agudos o crónicos que pudieran explicar los síntomas y cualquier evaluación de un EA inducido por nitrofurantoína. Los revisores categorizaron los EA en siete categorías y, en caso de discrepancia, un revisor adicional determinaba la categoría final. Se consideraron de alta sospecha aquellos individuos sin otras condiciones subyacentes o agudas que explicaran los síntomas.

Entre 3,400 individuos de 65 años o más a quienes se les recetó nitrofurantoína, 641 fueron identificados con posibles eventos adversos (EA) graves mediante códigos ICD-9. Tras una revisión manual, se determinó que el 89 % de estos casos no estaban relacionados con el fármaco, el 5,1 % presentaba efectos secundarios menores, el 1,9 % reacciones alérgicas y el 3,9 % (25 casos) posibles EA pulmonares o hepáticos inducidos por nitrofurantoína. De estos 25 casos, cinco (0,8 %) fueron clasificados con alta sospecha de toxicidad, principalmente pulmonar (4 casos) y uno hepático, todos con uso crónico de nitrofurantoína.

Las mujeres tenían más probabilidades de experimentar posibles EA. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de EA entre diferentes rangos de edad, y la función renal (eGFR) no parecía influir significativamente. El 80 % de los casos de alta sospecha usaron nitrofurantoína durante al menos un mes. La escala de Naranjo confirmó que todos los casos de alta sospecha tenían una posible reacción adversa.

A pesar de estar en la lista de Beers, la nitrofurantoína es comúnmente recetada a personas mayores de 65 años en un sistema de salud académico. De 3 400 individuos, 25 (0,7 %) presentaron posibles reacciones adversas (RA) pulmonares o hepáticas graves, y 5 (0,15 %) fueron considerados casos graves con alta sospecha de toxicidad, principalmente debido a uso crónico. La mayoría de estos casos eran por tratamiento de vejiga neurógena e infecciones urinarias recurrentes. Estudios previos y revisiones sistemáticas han mostrado baja incidencia de toxicidad pulmonar (0,001 %) y hepática (0,0003 %), y la mayoría de los eventos adversos reportados fueron leves y gastrointestinales. El estudio actual podría estar sesgado debido a la exclusión de pacientes con bajo GFR y no incluyó neuropatía periférica, otro posible efecto grave de la nitrofurantoína. No se encontraron evidencias de neuropatía inducida por medicamentos en los registros revisados.

El estudio reconoce diversas limitaciones, como la dependencia de la documentación y codificación en los registros electrónicos de salud (EHR), la falta de confirmación de la adherencia a la medicación, y la ausencia de entrevistas o evaluaciones prospectivas de los datos. Esto podría haber conducido a una subestimación o sobreestimación de las reacciones adversas (RA) asociadas con la nitrofurantoína. Aunque la incidencia de RA informada (0,8 % al 4 %) es preocupante, no se recomienda prohibir la prescripción de nitrofurantoína en adultos mayores, especialmente evitando su uso crónico en aquellos con disminución de la función renal. Sin embargo, debido a la exclusión de personas menores de 65 años, no se pudo determinar si hubo diferencias relacionadas con la edad en las complicaciones hepáticas y pulmonares.

Se sugiere un mayor cuidado al prescribir nitrofurantoína a personas con enfermedades pulmonares crónicas, pero se necesita más información para evaluar los riesgos asociados con su uso a corto y largo plazo en adultos mayores.

Reversible lung fibrosis in a 6-year-old girl after long term nitrofurantoin treatment⁽¹³⁾

Una niña de 6 años ingresó al hospital con síntomas respiratorios como disnea y fatiga, junto con una pérdida de apetito que duró aproximadamente un mes. Se encontró que tenía fibrosis pulmonar inducida por medicamentos debido al uso continuo de nitrofurantoína y solifenacina para prevenir infecciones del tracto urinario. Esto se confirmó mediante pruebas como análisis de sangre, tomografía computarizada y biopsia pulmonar. El tratamiento con esteroides se inició para abordar la fibrosis pulmonar, pero la niña también desarrolló una infección por *Pneumocystis jirovecii*, posiblemente debido a la inmunosupresión causada por los esteroides o los

cambios pulmonares crónicos. Después de varios meses de tratamiento, la función pulmonar de la niña mejoró significativamente y se observó una regresión total de la fibrosis pulmonar en la tomografía computarizada.

Los estudios indican que la utilización de la nitrofurantoina (un antibiótico utilizado principalmente como tratamiento de primera línea para pacientes con infección del tracto urinario) de manera crónica puede ocasionar la posibilidad de desarrollar resistencia bacteriana (con el tiempo las bacterias pueden volver menos sensibles al medicamento). Además de esto puede ocasionar algunos efectos adversos que suelen ser leves como los gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea o malestar estomacal, además de la resistencia. Pero también se pueden presentar algunos efectos adversos más graves como los pulmonares o hepáticos.

El análisis de la evidencia muestra como principales factores de riesgo a sufrir estos efectos adversos el ser mujer, anciana, y las infecciones recurrentes del tracto urinario.

CONCLUSIONES

La nitrofurantoina es un antimicrobiano ampliamente utilizado para el tratamiento de la infección del tracto urinario. Sin embargo, factores como el ser mujer, anciana, y las infecciones recurrentes del tracto urinario favorecen el desarrollo de reacciones adversas, las cuales varían desde leves, como la resistencia bacteriana o síntomas gastrointestinales; hasta otros de mayor gravedad, como síntomas pulmonares, hepáticos y en algunos casos, la presencia de neuropatías.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maredia NN, Fanning MJ, Christie AL, Prokesch BC, Zimmern PE. Adverse effects of chronic nitrofurantoin therapy in women with recurrent urinary tract infections in an outpatient setting. *World J Urol.* julho de 2021;39(7):2597–603.
2. Sargin G, Elbek O, Balantekin C, Meteoglu I, Culhaci N. Acute respiratory distress syndrome and hepatotoxicity associated with single dose nitrofurantoin use. *Case Rep Pulmonol.* 2012;2012:465389.
3. Carvalho de Matos A, Pais Macedo C, Afonso Mendes P, Cipriano MA, Paiva A, Simão A. Concomitant Nitrofurantoin- Induced Autoimmune Hepatitis and Interstitial Lung Disease. *GE Port J Gastroenterol.* julho de 2022;29(4):273– 9.
4. Goldberg O, Moretti M, Levy A, Koren G. Exposure to nitrofurantoin during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* fevereiro de 2015;37(2):150–6.
5. Schaeffer EM. Re: Nitrofurantoin- induced lung disease and prophylaxis of urinary tract infections. *J Urol.* outubro de 2013;190(4):1252.
6. Velema MS, Voerman HJ. DRESS syndrome caused by nitrofurantoin. *Neth J Med.* abril de 2009;67(4):147–9.
7. López-López L, Rivera-Rodríguez N, Vilá LM. Nitrofurantoin-induced microangiopathic haemolytic anaemia and thrombocytopaenia in a patient with systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep.* 12 de setembro de 2012;2012:bcr-2012-006507.
8. Geerts AFJ, Eppenga WL, Heerdink R, Derijks HJ, Wensing MJP, Egberts TCG, et al. Ineffectiveness and adverse events of nitrofurantoin in women with urinary tract infection and renal impairment in primary care. *Eur J Clin Pharmacol.* setembro de 2013;69(9):1701–7.
9. O'Bryen J, Hannay G, Gleeson S. Nitrofurantoin-induced pulmonary fibrosis. *Aust J Gen Pract.* março de 2022;51(3):149–51.
10. Prieto de Paula JM, Martín-Luquero Ibáñez M, Franco Hidalgo S. Nitrofurantoin and non-autoimmune hepatitis. *Med Clin (Barc).* 21 de abril de 2017;148(8):382–3.
11. Leão RN, Barreto P, Leão RR, Ribeiro JV. Nitrofurantoin: cause of DRESS syndrome. *BMJ Case Rep.* 8 de maio de 2013;2013:bcr2013008991.
12. Claussen K, Stocks E, Bhat D, Fish J, Rubin CD. How Common Are Pulmonary and Hepatic Adverse Effects

in Older Adults Prescribed Nitrofurantoin? J Am Geriatr Soc. junho de 2017;65(6):1316–20.

13. Mikkelsen LF, Rubak S. Reversible lung fibrosis in a 6-year-old girl after long term nitrofurantoin treatment. BMC Pulm Med. 26 de novembro de 2020;20(1):313.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

CONTRIBUCIÓN DE AUTORIA

Conceptualización: Luciano Queiroz Marcelino, Marcelo Adrian Estrin.

Curación de datos: Luciano Queiroz Marcelino, Marcelo Adrian Estrin.

Análisis formal: Luciano Queiroz Marcelino, Marcelo Adrian Estrin.

Investigación: Luciano Queiroz Marcelino, Marcelo Adrian Estrin.

Metodología: Luciano Queiroz Marcelino, Marcelo Adrian Estrin.

Redacción – borrador original: Luciano Queiroz Marcelino, Marcelo Adrian Estrin.

Redacción – revisión y edición: Luciano Queiroz Marcelino, Marcelo Adrian Estrin.