

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: HEPATOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**A Presença do Anti-HCV como Fator de Risco para Hepatotoxicidade pelo Uso  
de Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida (RHZ) em Pacientes  
Hospitalizados com Tuberculose**

LYSANDRO ALSINA NADER

ORIENTADOR: PROF. DR. ANGELO ALVES DE MATTOS

CO-ORIENTADOR: DR. PEDRO DORNELLES PICON

PORTO ALEGRE

2008

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

LYSANDRO ALSINA NADER

**A Presença do Anti-HCV como Fator de Risco para Hepatotoxicidade pelo Uso  
de Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida (RHZ) em Pacientes  
Hospitalizados com Tuberculose**

Dissertação apresentada ao Curso do Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre. Área de concentração: Hepatologia.

ORIENTADOR: PROF.DR. ANGELO ALVES DE MATTOS

CO-ORIENTADOR: DR. PEDRO DORNELLES PICON

PORTO ALEGRE

2008

*Esta dissertação é dedicada ao  
orgulho maior da minha vida: a minha  
família.*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Terezinha e Farid, pelo amor, educação, suporte, incentivo e fundamentalmente, pelo exemplo de vida.

À Ângela, minha noiva, pelo carinho, pelas palavras de coragem, força e por entender perfeitamente os momentos em que abri mão de estar ao seu lado.

À Gisele, minha irmã, amiga, companheira e, junto com o Juliano, consultora:  
**MUITO OBRIGADO!**

Ao Prof. Angelo Alves de Mattos, minha eterna gratidão pela possibilidade de aperfeiçoamento da minha trajetória profissional, pela oportunidade do convívio em alto nível científico e pela carinhosa acolhida.

Ao Dr. Pedro Dornelles Picon, exemplo de dedicação, obrigado pela tão estimada ajuda e por tornar viável a realização deste trabalho.

Ao Kupski, à Margarita e a todos os preceptores da residência de gastroenterologia do Hospital São Lucas da PUCRS, pessoas que contribuíram muito na minha formação e que jamais esquecerei.

Ao Dr. Sérgio Luis Bassanesi, pela colaboração estatística deste trabalho.

Aos meus amigos, obrigado pela torcida e por estarem ao meu lado em mais esta etapa da vida.

Aos funcionários e aos pacientes do Hospital Sanatório Partenon, que contribuíram de maneira fundamental para a realização desta obra. Que seja útil!

Aos professores e colegas da Pós-Graduação da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, pelos ensinamentos transmitidos e troca de experiências durante este engrandecedor período da minha vida.

A CAPES e ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, pelo apoio e por ter dado todas as condições para a realização deste trabalho.

Enfim, muito obrigado a todos que participaram da minha vida nesse período, que certamente contribuíram para minha formação como ser humano e profissional.

Lysandro Alsina Nader

## RESUMO

### A PRESENÇA DO ANTI-HCV COMO FATOR DE RISCO PARA HEPATOTOXICIDADE PELO USO DE RIFAMPICINA, ISONIAZIDA E PIRAZINAMIDA (RHZ) EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM TUBERCULOSE

**Introdução:** A tuberculose é um problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento. O esquema terapêutico considerado de primeira linha é a combinação de rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RHZ). Este esquema apresenta elevada eficácia, entretanto não é isento de efeitos colaterais. Dos eventos adversos relacionados ao tratamento da tuberculose, a hepatotoxicidade é o mais sério, sendo o reconhecimento dos seus fatores de risco de fundamental importância para o sucesso terapêutico.

**Objetivos:** Avaliar o papel do anti-HCV como fator de risco para hepatotoxicidade em pacientes hospitalizados, que realizaram tratamento para tuberculose com o esquema RHZ, estimar a incidência de hepatotoxicidade e a associação da mesma conforme fatores demográficos, comportamentais, uso de medicamentos anti-retrovirais e presença de co-morbidades (HCV, HIV, TB miliar), bem como descrever o tempo de desenvolvimento da toxicidade hepática.

**Metodologia:** Foi realizado um estudo de coorte histórica, no Hospital Sanatório Partenon, durante o período de 1998 a 2006. Como desfecho do estudo, foi avaliado o aparecimento ou não de hepatotoxicidade pelo esquema RHZ. Os pacientes incluídos tinham idade igual ou superior a 18 anos; foram testados para anti-HCV; apresentavam aminotransferases (AST, ALT) e bilirrubinas normais pré-tratamento e utilizaram o esquema RHZ durante a internação. Foram excluídos os indivíduos que utilizaram fármacos antituberculose nos seis meses que precederam à internação, aqueles com evidências clínicas de doença hepática crônica e os que apresentaram história prévia de hepatotoxicidade pelo esquema RHZ. Os dados foram analisados no programa SPSS, versão 13.0. O poder calculado do estudo foi de 80%, com intervalo de confiança de 95%. O nível de significância assumido foi de 5%.

**Resultados:** A amostra foi constituída de 534 pacientes, cuja média de idade foi de 39,08 anos ( $\pm 12,2$ ), e a idade máxima encontrada foi de 80 anos. Da população em

estudo, 75,1% eram homens e 57,7% tinham a cor da pele branca. O alcoolismo esteve presente em 65,7% e a drogadição em 37,1%. Apenas 6,2% apresentavam tuberculose miliar, contudo 39,1% eram portadores do anti-HIV, 33,3% do anti-HCV e do total da amostra, 12,2% fizeram uso de anti-retrovirais. A incidência de hepatotoxicidade foi de 8,8% (n=47). A média das doses de RHZ utilizadas pelos pacientes que desenvolveram hepatotoxicidade foram, respectivamente, 10,68 mg/kg, 7,12 mg/kg e 27,55 mg/kg. Após análise univariada, observou-se associação estatisticamente significativa entre a presença de hepatotoxicidade e as variáveis presença de anti-HIV e anti-HCV, uso de anti-retrovirais, bem como dose elevada de rifampicina e de isoniazida por quilograma de peso ( $p < 0,05$ ). Quando realizada a regressão de Cox, as variáveis presença de anti-HIV [RR=2,3 (IC<sub>95%</sub> 1,2-4,1);  $p=0,008$ ] e dose elevada de isoniazida por quilograma de peso [RR=1,3 (IC<sub>95%</sub> 1,1-1,7);  $p=0,016$ ] permaneceram associadas de forma independente ao desenvolvimento de hepatotoxicidade. Com relação ao tempo, verificou-se que 89,4% dos pacientes desenvolveram hepatotoxicidade nos primeiros trinta dias de uso do esquema RHZ.

**Conclusões:** A incidência de hepatotoxicidade em pacientes que utilizam fármacos antituberculose é freqüente (8,8%), estando associado à presença de HIV e uso de doses elevadas de isoniazida. Embora a análise univariada tenha demonstrado, a presença do anti-HCV não foi identificada como fator de risco independente para hepatotoxicidade pelo uso de RHZ, quando foi realizada a regressão de Cox. Contudo, sugere-se que o uso de RHZ nesta população seja feito sob monitorização periódica da função hepática, especialmente nos primeiros trinta dias de tratamento, período em que é mais freqüente a ocorrência do dano hepático.

**Palavras-Chave:** Tuberculose, Hepatotoxicidade, Fatores de Risco, HIV, Hepatite C.

## ABSTRACT

### ANTI-HCV AS A RISK FACTOR FOR HEPATOTOXICITY DUE TO THE USE OF RIFAMPICIN, ISONIAZID AND PYRAZINAMIDE (RHZ) IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

**Introduction:** Tuberculosis is a public health problem, especially in developing countries. The most efficient therapeutic scheme is a combination of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide (RHZ). This scheme shows high efficacy, however it is not exempt from side effects. From the adverse events related to tuberculosis treatment, hepatotoxicity is the most serious one and the recognition of its risk factors is extremely important in achieving a successful therapy.

**Objectives:** Evaluate the role of the anti-HCV as a risk factor for hepatotoxicity in hospitalized patients who underwent tuberculosis treatment with the RHZ scheme; estimate hepatotoxicity incidence and its association according to demographic and behavioral factors, use of antiretroviral therapy and the presence of medical comorbidities (HCV, HIV, tuberculosis miliar) as well as describe the time for development of hepatic toxicity.

**Methods:** A historic cohort study was carried out at Hospital Sanatório Partenon, from 1998 to 2006. The outcome of this study was the development of hepatotoxicity by the use of RHZ scheme. The independent variables studied were: age, gender, skin color, alcoholism, drug addiction, use of antiretroviral therapy, presence of tuberculosis miliar, doses of RHZ, presence of anti-HIV and anti-HCV. Patients aged 18 or older, tested for anti-HCV, who presented aminotransferases (AST,ALT), and normal pre-treatment bilirubin and who used the RHZ scheme during hospitalization were included in the study. Individuals who used antituberculosis drugs six months prior to hospitalization; those with clinical evidences of chronic hepatic disease and those who showed a previous history of hepatotoxicity using the RHZ scheme were excluded from the study. The data analysis was done using the SPSS program version 13.0. The statistical power of the study was 80%, confidence interval of 95% and significance level of 5%.

**Results:** The sample was made up of 534 patients whose average age was 39.08 ( $\pm$  12.2), and the maximum age found was 80 years old. From the studied population, 75.1% were men and 57.7% were white. Alcoholism was present in 65.7% and drug addiction in 37.1% of the population. Only 6.2% presented tuberculosis miliar, however 39.1% were anti-HIV positive, 33.3% were anti-HCV positive and from the total of the sample, 12.2% used antiretroviral therapy. The hepatotoxicity incidence was 8.8% (n=47). The mean doses of RHZ used by the patients who developed hepatotoxicity were 10.68 mg/kg, 7.12 mg/kg e 27.55 mg/kg respectively. After a univariate analysis, the following variables were associated to hepatotoxicity: anti-HIV positive, anti-HCV positive, use of antiretroviral therapy as well as high doses of rifampicin and isoniazid per kilo of body weight ( $p < 0,05$ ). When Cox regression was carried out, the following variables remained independently associated to the development of hepatotoxicity: anti-HIV positive [RR=2.3 (IC<sub>95%</sub> 1.2-4.1);  $p=0.008$ ] and high doses of isoniazid per kilo of body weight [RR=1.3 (IC<sub>95%</sub> 1.1-1.7);  $p=0.016$ ]. Considering the time, 89.4% of the patients developed hepatotoxicity during the first thirty days of treatment.

**Conclusions:** The incidence of hepatotoxicity in patients who underwent tuberculosis treatment is high (8.8%), and is associated with presence of HIV and the use of high doses of isoniazid. Although the univariate analysis has shown the presence of anti-HCV associated to the outcome, the presence of anti-HCV was not identified as an independent risk factor for hepatotoxicity related to the use of RHZ when the Cox regression was carried out. However, one may suggest the use of the RHZ scheme in this population to be carried out under periodic hepatic function monitoring, especially during the first thirty days of treatment, when the hepatic injury is most frequent.

**Key-words:** Tuberculosis, Hepatotoxicity, Risk Factors, HIV, Hepatitis C.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ANTI-HCV	Anticorpo para o vírus da hepatite C
ALT	Alanino aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CYP 450	citocromo P450
DP	Desvio Padrão
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSP	Hospital Sanatório Partenon
IC	Intervalo de Confiança
LSN	Limite Superior da Normalidade
mg/kg	miligrama por quilograma
NAT2	N-acetiltransferase 2
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
PCT/RS	Programa de Controle da Tuberculose/Estado do Rio Grande do Sul
RHZ	Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida
RNA	Ácido Ribonucléico
RR	Risco Relativo
RS	Rio Grande do Sul
SINAN/MS	Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde
TB	Tuberculose

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	Incidência da tuberculose no RS .....	16
<b>Figura 2</b>	Metabolismo da isoniazida no fígado .....	28
<b>Quadro 1</b>	Variáveis demográficas .....	35
<b>Quadro 2</b>	Variáveis comportamentais .....	35
<b>Quadro 3</b>	Variáveis relacionadas à utilização de medicamentos .....	35
<b>Quadro 4</b>	Variáveis de co-morbidades .....	35
<b>Gráfico 1</b>	Frequência da hepatotoxicidade com relação ao tempo .....	45

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> Descrição da amostra e incidência de hepatotoxicidade conforme as características clínicas e demográficas .....	42
<b>Tabela 2</b> Média de idade e doses de RHZ (mg/kg) – Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida conforme a hepatotoxicidade .....	43
<b>Tabela 3</b> Doses categorizadas de RHZ (mg/kg) conforme a hepatotoxicidade .....	44

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
1.1	HEPATITE C .....	19
1.2	HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA POR FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE .	21
1.3	O ESQUEMA RHZ.....	24
<b>1.3.1</b>	<b>Rifampicina</b> .....	<b>24</b>
<b>1.3.2</b>	<b>Isoniazida</b> .....	<b>25</b>
<b>1.3.3</b>	<b>Pirazinamida</b> .....	<b>26</b>
1.4	MECANISMOS DE HEPATOTOXICIDADE.....	27
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>32</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	32
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	32
<b>3</b>	<b>PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	<b>34</b>
3.1	DELINEAMENTO .....	34
3.2	JUSTIFICATIVA DA ESCOLHA DO DELINEAMENTO .....	34
3.3	DEFINIÇÃO DO DESFECHO .....	34
3.4	AMOSTRA.....	35
3.5	QUADROS DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES .....	35
3.6	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....	36
3.7	METODOLOGIA.....	36
3.8	FONTE DOS DADOS.....	38
3.9	ASPECTOS ÉTICOS.....	38
<b>4</b>	<b>APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	<b>39</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>60</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>61</b>
	<b>APÊNDICE</b> .....	<b>75</b>

---

---

# INTRODUÇÃO

---

---

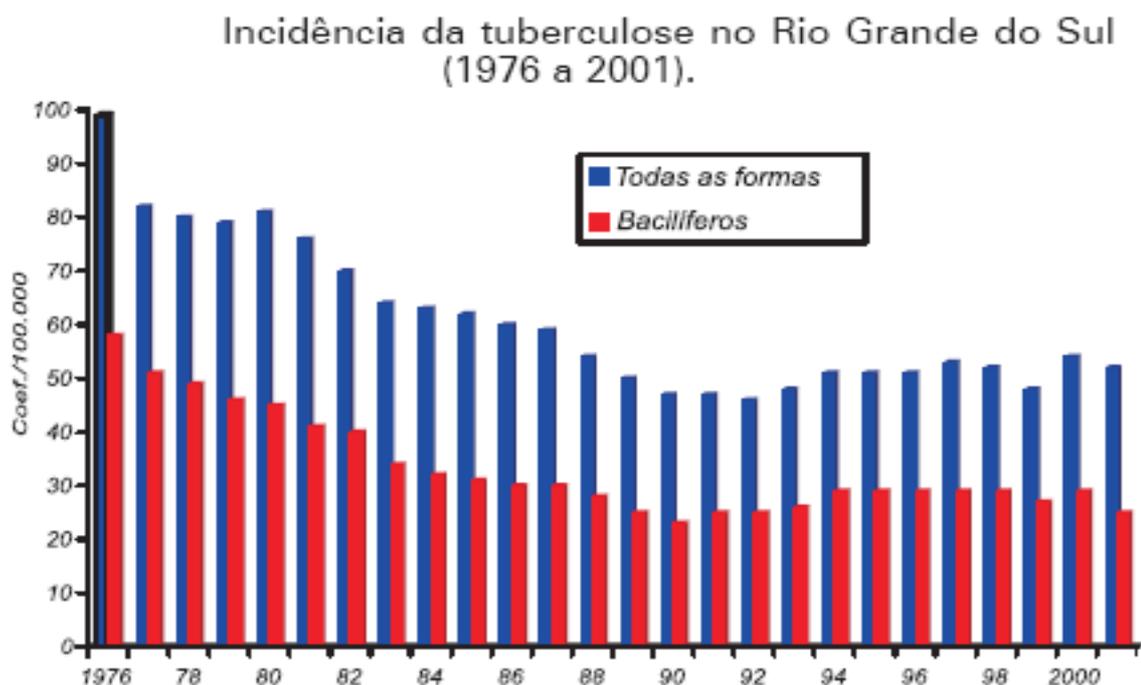
## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, ao longo dos tempos sempre representou um grave problema de saúde pública dos países em desenvolvimento (1). Nos países desenvolvidos, onde estava sob relativo controle, a TB recrudescceu a partir do surgimento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Em função disso, em 1993 a Organização Mundial da Saúde (OMS) considerou a TB uma emergência mundial, pois a co-infecção com o HIV é o mais importante fator de risco para o desenvolvimento de TB entre os indivíduos infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* (2). O crescimento do número de casos de TB tornou-se progressivo, de modo que a incidência anual de TB pulmonar ativa no mundo é cerca de oito milhões, com aproximadamente dois milhões de mortes por ano (1,3,4). As regiões de maior prevalência da co-infecção TB/HIV incluem a Ásia, a Índia, a África do Sul e a América Latina (3).

O Brasil, segundo a OMS, ocupa o 14<sup>o</sup> lugar, quando se considera o total de casos de tuberculose no mundo. São estimados 111.000 casos novos e 6.000 óbitos anualmente. Segundo dados consolidados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde (SINAN/MS), houve um acréscimo gradual de casos novos de tuberculose no Brasil, no período de 2000 a 2003, possivelmente em razão da melhora de detecção e do incremento das ações de vigilância nos últimos anos. Constatou-se que, em 2003 foram notificados 81.053 casos novos de tuberculose. Destes, aproximadamente 62% ocorreram nas regiões metropolitanas e no Distrito Federal. A Região Norte apresentou as maiores taxas de incidência, seguida pelo Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste. Considerando-se estarem

corretas as estimativas da OMS, explicar-se-ia o menor número de casos encontrados no Brasil pela existência de uma sub-notificação em torno de 20 a 30% (5). Além dos casos detectados, Fontes do Ministério da Saúde estimam uma prevalência de cerca de 50 milhões de pessoas infectadas pelo bacilo da TB (5).

No Rio Grande do Sul (RS) a incidência de casos de TB vinha em continuada regressão até 1992 (Figura 1). A partir daquele ano a tendência de declínio inverteu-se passando a notificar-se progressivamente um maior número de casos, atingindo-se 5.176 em 2006, sendo 1.620 somente em Porto Alegre/RS (6), onde a prevalência da co-infecção TB/HIV é superior a 30%.



**Figura 1** - Incidência da tuberculose no RS

Fonte: PCT/RS

Quanto ao tratamento, existem esquemas terapêuticos padronizados pelos órgãos oficiais, responsáveis pelas ações de controle da doença, esquemas esses testados em ensaios clínicos. São constituídos por, pelo menos, três fármacos com

ação contra o *M. tuberculosis*, para prevenir o insucesso terapêutico pela emergência de bacilos resistentes aos medicamentos. Como consequência da necessidade de se utilizar vários fármacos, um dos problemas durante a aplicação do tratamento específico é um número não desprezível de eventos adversos (7).

O esquema de tratamento para os casos novos de TB utilizado no Brasil desde 1980, é a combinação de rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RHZ) por dois meses, seguida por rifampicina e isoniazida (RH) por mais 4-7 meses (tratamento de primeira linha) (8). Este esquema apresenta uma eficácia próxima de 100% e uma boa tolerância, pois os efeitos adversos são geralmente mínimos, sob a forma de distúrbios gastrointestinais e/ou erupções cutâneas. A necessidade de troca do esquema por toxicidade ocorre numa frequência menor do que 5%. Dentre os efeitos adversos mais graves destaca-se a hepatotoxicidade, que pode ser responsável por óbitos, se não for adequadamente conduzida (9).

A partir da introdução da associação de rifampicina com isoniazida no primotratamento da TB no Rio Grande do Sul em 1977, houve aumento da incidência de hepatotoxicidade pelos fármacos antituberculose, atingindo 0,7% dos 14.013 pacientes ambulatoriais em tratamento (10). Um aumento mais notável foi observado, quando da utilização do esquema RHZ, com três fármacos potencialmente hepatotóxicos, atingindo 2,5% nesses pacientes (11). O primeiro estudo brasileiro para identificação de fatores de risco para hepatotoxicidade em pacientes submetidos ao tratamento com o esquema RHZ foi realizado no Hospital Sanatório Partenon (HSP) na década de 1980. As variáveis identificadas foram: sexo feminino, presença de TB miliar, mau estado geral, e dose elevada dos fármacos antituberculose (11). Mais recentemente, no ambulatório do mesmo serviço, tem sido

verificada incidência mais elevada de hepatotoxicidade, atingindo cerca de 4%, possivelmente em função de novos fatores de risco, quais sejam as infecções pelos vírus HIV e HCV (12).

Nos últimos anos, a partir do diagnóstico do vírus da hepatite C (HCV), em 1989 (13), e o número mais elevado de indivíduos portadores de HIV, bem como o aumento na expectativa de vida destes em função do uso da terapia anti-retroviral potente, a chance de os mesmos adquirirem doença hepática induzida por drogas parece ter aumentado substancialmente.

Ungo e cols. (14) descrevem que o risco relativo de desenvolvimento de hepatotoxicidade por fármacos antituberculose nos pacientes com hepatite C ou com o HIV foi de cinco e quatro vezes, respectivamente. Já nos pacientes co-infectados pelos vírus HCV e HIV, este risco aumentou para 14,4 vezes.

Há autores que sugerem ser os vírus HIV e HCV fatores de risco independentes para o desenvolvimento de hepatotoxicidade induzida por fármacos antituberculose (14).

Kwon e cols. (15) também demonstram uma incidência maior de hepatotoxicidade durante o tratamento para tuberculose em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C.

## 1.1 HEPATITE C

O vírus da hepatite C pertence ao gênero *Hepacivirus* da família *Flaviviridae*, e seu genoma é constituído por uma fita simples de RNA. Há uma grande variedade na seqüência genômica do HCV. Os diferentes genótipos foram reunidos em seis grupos principais e vários subtipos, por Simmonds e colaboradores (16). Embora seja transmitido por contato direto, percutâneo ou através de sangue contaminado, em percentual significativo de casos não se identifica a via de infecção (17).

A prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C no mundo, baseada na detecção do anticorpo contra o HCV (anti-HCV), é estimada em 3%, o que corresponde a 180 milhões de pessoas infectadas. Entretanto, há marcadas disparidades geográficas, variando de 0,4% a 1,1% na América do Norte para 9,6% a 13,6% na África do Sul (18). Também há uma distribuição geográfica diferenciada em relação aos genótipos do HCV. No Brasil, os genótipos mais freqüentes são: 1, 2 e 3 (17).

Não se conhece com precisão a prevalência do HCV no Brasil; há relatos feitos em diversas áreas que sugerem que, em média, ela esteja entre 1% a 2% da população em geral (17). Em Porto Alegre/RS, Almeida e cols.(19) encontraram uma prevalência de anti-HCV de 1,74%, ao avaliar 37.335 doadores de sangue.

Os indivíduos considerados de risco são aqueles que receberam transfusões de sangue e/ou hemoderivados antes de 1992, usuários de drogas endovenosas, pessoas com tatuagens e *piercings*, portadores de HIV, transplantados, hemodialisados, hemofílicos, presidiários e indivíduos sexualmente promíscuos. A transmissão sexual e vertical do vírus da hepatite C é incomum e em taxas bem

inferiores em relação aos vírus HIV e da hepatite B. Há elevada prevalência de hepatite C entre “profissionais do sexo”, contudo é geralmente associada ao uso de drogas injetáveis e a múltiplos parceiros sexuais. A prevalência entre casais monogâmicos e sem outros fatores de risco é baixa, menor que 5% (18, 20). A taxa de transmissão vertical do HCV tem sido estimada em 5%, com índices mais elevados em mulheres co-infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (21).

Alvariz (22), em estudo retrospectivo de 1594 pacientes com positividade do anti-HCV (ELISA 2 e/ou 3), avaliados entre 1975 e 2003, descreve uma prevalência de 44,8% infectados por transfusão de hemoderivados, 4,5% por drogas endovenosas e 47% dos pacientes infectados por via ignorada. A maioria dos pacientes pesquisados nesse grupo (91%) era portador do genótipo 1 do vírus da hepatite C.

Sabe-se que os vírus da imunodeficiência humana e da hepatite C compartilham os mesmos mecanismos de transmissão (parenteral, sexual e vertical). Essa semelhança epidemiológica explica a alta frequência da co-infecção pelos dois vírus, sendo mais comum em pacientes com história de uso de drogas injetáveis e transfusões (23). Em estudo realizado no Rio Grande do Sul, Tovo e cols. encontraram uma prevalência da co-infecção HIV/HCV de 38,5%, quando foram avaliados 343 pacientes (24). De forma semelhante, ao se avaliar 384 pacientes ambulatoriais infectados pelo HIV, 35,9% também apresentaram anticorpos para o vírus da hepatite C (25). Estima-se que estes pacientes sejam mais propensos a desenvolver hepatotoxicidade quando expostos ao esquema RHZ (14).

## 1.2 HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA POR FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE

Hepatotoxicidade é o dano ao fígado que está associado ao prejuízo da função hepática, causada pela exposição a um fármaco ou outro agente não infeccioso. Além de a hepatotoxicidade relacionada a drogas ser incomum, é difícil determinar sua real incidência, uma vez que há dificuldade na detecção ou diagnóstico, os casos são sub-registrados e não há seguimento adequado dos indivíduos expostos, fatos que podem subestimar a verdadeira incidência (26).

Para que a injúria hepática seja atribuída ao fármaco, é fundamental que haja correlação temporal, ou seja, que haja relação entre a ingestão do fármaco e o desenvolvimento de alteração das aminotransferases. Há situações em que as alterações laboratoriais ocorrem meses ou até anos após a ingestão da medicação e, para adequadas conclusões, idealmente devem ser realizados estudos de caso-controle ou de coorte (onde se acompanha ao longo do tempo e observa-se o desfecho) (27).

Alguns fatores demonstram a importância do reconhecimento das doenças hepáticas induzidas por fármacos (28):

- representam aproximadamente 6% dos efeitos adversos reportados das medicações;
- são causas preveníveis de doenças hepáticas agudas ou crônicas;
- são responsáveis por aproximadamente 5% dos casos de icterícia ou hepatites agudas na comunidade;
- representam altas proporções de casos de hepatites admitidos em hospitais;

- causam insuficiência hepática aguda;
- são causas comuns de lesão hepática não diagnosticada, especialmente entre os idosos;
- existem mais de 300 fármacos citados na literatura como potenciais causadores;
- a importância crítica no diagnóstico precoce e suspensão do fármaco, para evitar progressão da doença e piores desfechos;

A toxicidade hepática, assim como os demais eventos adversos, reduz a efetividade do tratamento, uma vez que ambos contribuem para irregularidade do tratamento, fato que aumenta os índices de falhas terapêuticas (29).

O uso de vários esquemas de tratamento, em populações diferentes, com definições variadas de hepatotoxicidade, bem como as diversas práticas de monitoramento do tratamento, tornam difíceis as comparações sobre incidências e fatores de risco entre os diversos estudos. As medidas de incidência variam na literatura de 1 até 36%, dependendo do local (30).

Uma metanálise de estudos envolvendo o uso de múltiplos regimes de fármacos antituberculose, predominantemente em adultos, mostrou que a incidência de hepatotoxicidade foi de 1,1% com rifampicina e 1,6% com isoniazida, quando utilizadas de forma isolada, porém foi de 2,6% quando administradas de forma concomitante (31).

A lesão hepática induzida por drogas é um efeito adverso conhecido de vários medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose. A mesma ocorre em aproximadamente 10 a 20% dos pacientes (32), enquanto que lesão hepática mais grave, com elevações de aminotransferases acima de 5 vezes o limite superior da

normalidade (LSN), ocorre em 1 a 3% dos casos (33,34). Incidências mais elevadas foram reportadas na Índia, variando de 8 a 36% (31). Na suspeita de hepatotoxicidade, como não existe um quadro histopatológico específico, o diagnóstico depende da história de exposição, de dados clínicos e laboratoriais compatíveis, bem como da melhora subsequente à interrupção do uso da medicação. A apresentação clínica da hepatopatia induzida pelos fármacos anti-tuberculose pode ser inespecífica, com sintomas que simulam um quadro gripal. Em alguns casos, os pacientes permanecem assintomáticos até o surgimento insidioso da icterícia. Em outras ocasiões, referem desconforto abdominal, anorexia, astenia e náuseas, com ou sem vômitos, podendo-se observar icterícia. Febre e hepatomegalia são incomuns. A injúria hepática é mais freqüente nos dois primeiros meses, podendo ser observada de uma semana a muitos meses após o início do tratamento (11). Os *guidelines* orientam, além de adequado exame clínico à procura de sinais periféricos de hepatopatia crônica, a realização de testes de função hepática para todos os pacientes antes do início do tratamento para tuberculose. As avaliações de rotina devem ser realizadas de maneira mais aprofundada nos pacientes com provas hepáticas alteradas pré-tratamento, nos indivíduos com hepatite B ou C documentadas e naqueles que fazem uso abusivo de bebida alcoólica (30,32). Ainda não há dados consistentes que suportem a prática rotineira de avaliação da função hepática em pacientes com níveis normais de aminotransferases pré-tratamento e sem evidência de doença hepática preexistente (30,32).

É de suma importância a identificação da lesão hepática induzida por drogas, uma vez que, ao realizar o diagnóstico correto, pode-se interferir de modo significativo na evolução da doença hepática.

Em 1989, em consenso que reuniu 12 especialistas europeus e americanos (35), definiu-se lesão hepática como aumento de alaninotransferase (ALT) ou bilirrubina conjugada em mais de duas vezes o limite superior da normalidade, ou um aumento combinado dos níveis de aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina e bilirrubina total onde uma delas ultrapasse em mais de duas vezes o limite superior da normalidade.

Em 2000, estabeleceu-se a definição de anormalidades clinicamente significativas nos testes de função hepática: aumento de ALT em mais de três vezes o limite superior da normalidade e níveis de bilirrubina total maiores que duas vezes o limite superior da normalidade (36).

### 1.3 O ESQUEMA RHZ

#### 1.3.1 Rifampicina

A rifampicina é um antibiótico macrolídeo complexo, obtido de culturas do *Streptomyces mediterranei*. Foi descoberta em 1966 e introduzida na terapêutica da tuberculose em 1971. Atua por inibição da síntese do RNA, sendo bactericida tanto para bacilos intra como extracelulares e, inclusive, para aqueles em crescimento intermitente, o que lhe confere intensa ação esterilizante (37).

Distribui-se bem para todo o organismo, inclusive ao líquido, e é desacetilada no fígado, produzindo seu metabólito ativo. Sua meia-vida é de uma e meia a cinco horas, podendo reduzir-se em até 40% após os primeiros 14 dias de tratamento, por indução de enzimas hepáticas (11).

Dentre seus eventos adversos, incluem-se erupções cutâneas, náuseas, vômitos e hepatotoxicidade, especialmente em idosos, hepatopatas e durante o uso concomitante de outros fármacos potencialmente hepatotóxicos, como por exemplo, a isoniazida (27).

Em esquemas diários, a rifampicina é usada por via oral na dose de 10mg/kg/dia, até um máximo de 600mg (11).

### **1.3.2 Isoniazida**

A isoniazida é empregada no tratamento da tuberculose desde 1952. Embora seu mecanismo de ação não seja completamente conhecido, sabe-se que inibe a síntese do ácido micólico, importante constituinte da parede celular das micobactérias. É bactericida, metabolizada mediante acetilação, cuja velocidade é variável por diferenças na atividade da acetiltransferase hepática (27).

Os eventos adversos mais comuns são: reações cutâneas, neuropatia periférica, febre, icterícia, artralgia, podendo ser observadas reações hematológicas como plaquetopenia e anemia (37).

Inicialmente se acreditava ser um fármaco isento de efeitos adversos graves, porém seu potencial em acarretar hepatotoxicidade se tornou evidente na medida em que se adquiriu maior experiência com a droga. A ocorrência de hepatite aumenta com a idade, nos indivíduos com história prévia de doença hepática e naqueles em uso de rifampicina (27).

Por ser um fármaco de alta potência, fácil administração e baixo custo, a isoniazida deve ser incluída nos esquemas de primotratamento para tuberculose. É

usada por via oral na dose de 5mg/kg/dia, sendo a dose máxima recomendada de 300mg/dia (11).

### 1.3.3 Pirazinamida

A pirazinamida é um análogo sintético da nicotinamida, disponível desde 1950. É um fármaco bactericida, que atua predominantemente sobre os bacilos que se reproduzem lentamente no meio ácido, no interior dos macrófagos, onde os demais fármacos antituberculose não agem adequadamente. Isso lhe confere importante ação esterilizante. Seu mecanismo de ação é desconhecido. É rapidamente absorvida por via oral, sofre metabolização hepática e é eliminada por filtração glomerular, especialmente como ácido pirazinóico (11).

Artralgia, hiperuricemia, náuseas, vômitos e erupções cutâneas são paraefeitos que podem ocorrer com a utilização deste fármaco, entretanto o evento adverso de maior significado clínico associado à pirazinamida é a hepatotoxicidade. Quando foi introduzida, em 1950, altas taxas de hepatotoxicidade foram registradas e a droga foi abandonada. Tal efeito parecia estar relacionado às elevadas doses utilizadas na época, de 40 a 70 mg/kg. Posteriormente, quando se reduziu a dose para até 30 mg/kg, a hepatotoxicidade deixou de ser um efeito adverso tão relevante (38). Mas, em 2001, em regime profilático de dois meses com rifampicina e pirazinamida para tratamento de tuberculose latente, os índices de hepatotoxicidade foram inesperadamente altos (39). Os pacientes com mais de 60 anos de idade, do sexo feminino, bem como aqueles co-infectados com HIV, provavelmente são os que apresentam risco mais elevado de desenvolver hepatotoxicidade (40). É usada por via oral, na dose de 15 a 30mg/kg/dia, até um máximo de 2g/dia (37).

#### 1.4 MECANISMOS DE HEPATOTOXICIDADE

A hepatotoxicidade induzida pelos fármacos antituberculose complica a terapêutica de 5 a 10% dos pacientes tratados para tuberculose ativa (38).

A lesão hepática induzida por drogas resulta de toxicidade direta do componente primário, um metabólito, ou de uma resposta imunologicamente mediada, afetando os hepatócitos, os canalículos biliares, e/ou a vascularização do fígado. Em muitos casos, o mecanismo e os fatores que contribuem para toxicidade hepática permanecem pouco entendidos (30). Esta incerteza também se aplica a hepatotoxicidade pelos tuberculostáticos (41). Hipersensibilidade às drogas tuberculostáticas podem ocorrer em algumas situações, especialmente se o paciente apresenta febre, *rash* cutâneo, artralgia e eosinofilia (42).

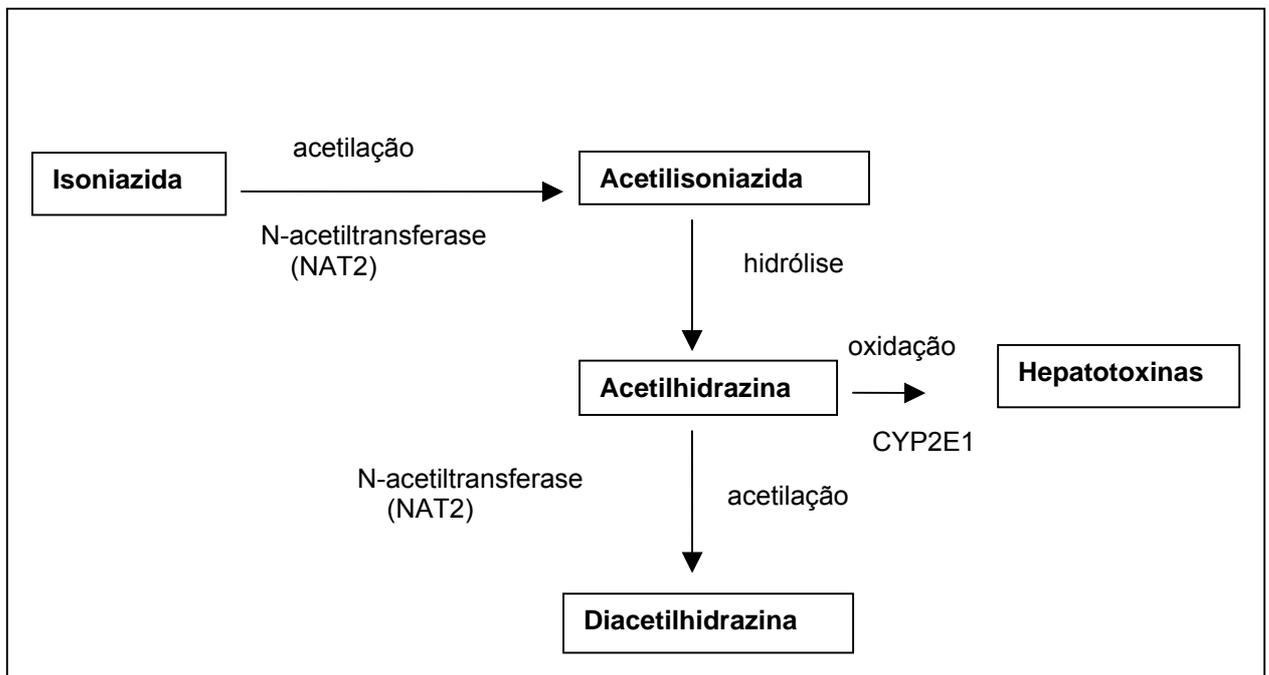
Rifampicina, isoniazida e pirazinamida são drogas metabolizadas no fígado (33), sendo que a formação de radicais tóxicos pode agregar importante contribuição no desenvolvimento da hepatotoxicidade (38).

O mecanismo exato através do qual a isoniazida causa dano hepática ainda não é completamente compreendido. O aspecto histopatológico assemelha-se muito com o de hepatite viral, sendo a toxicidade direta da droga ou de um metabólito, provavelmente, o responsável pela lesão hepatocitária (30).

Acetilhidrazina é o metabólito que tem sido implicado na patogênese da hepatite induzida pela isoniazida (Figura 2). Esta é inicialmente acetilada no fígado, através da enzima hepática N-acetiltransferase 2 (NAT2), e forma o composto inativo acetilisoniazida, o qual é então hidrolisado para formar acetilhidrazina, que é, geralmente, acetilado ao derivado não-tóxico diacetilhidrazina e excretado na urina.

Contudo, acetilhidrazina também pode ser oxidada pelo citocromo P450 e formar um radical acetil tóxico, que pode formar ligações covalentes com macromoléculas dos hepatócitos, interferindo nas suas funções e ocasionando morte celular (27).

Como a rápida acetilação do metabólito acetilhidrazina pode, em teoria, reduzir a formação de metabólitos tóxicos, a relação entre o *status* de acetilação de um determinado paciente e o risco de desenvolvimento de hepatite induzida pela isoniazida tem sido descrita com interesse. Mitchell e cols. (43), em 1975, apontaram que pacientes “acetiladores rápidos” eram mais suscetíveis a hepatotoxicidade induzida por fármacos antituberculose. Entretanto, referências atuais dão maior importância ao *status* “acetilador lento” como fator de risco para hepatotoxicidade (44-48).



**Figura 2** - Metabolismo da isoniazida no fígado

Fonte: HUANG, Y.S et. al., 2003.

Com relação à rifampicina, seu mecanismo de hepatotoxicidade é ainda desconhecido e imprevisível. Não há evidência de que haja um metabólito tóxico neste processo (49). Sabe-se, contudo, que esta droga é uma potente indutora do sistema do citocromo P450 no fígado, o que faz com que aumente o metabolismo de outros compostos e explica o fato de que o uso combinado de rifampicina e isoniazida eleve as chances de toxicidade hepática (31).

A pirazinamida é convertida em ácido pirazinóico e posteriormente oxidada em ácido 5-hidroxipirazinóico pela enzima xantina oxidase. O mecanismo da hepatotoxicidade desta droga também permanece desconhecido, pois não se sabe que enzimas estão envolvidas neste processo nem se a toxicidade é causada pela pirazinamida ou seus metabólitos, embora haja indícios de que a toxicidade seja dose-relacionada (30), e que doses abaixo de 20mg/kg de peso não são hepatotóxicas (47). Um estudo em ratos mostrou que a pirazinamida inibe a atividade de várias enzimas do citocromo P450 (50), porém outro estudo, em humanos, demonstrou que a droga não tem potencial inibitório das enzimas do citocromo P450 (51).

Há trabalhos que registram que a pirazinamida ocasiona mais hepatotoxicidade do que rifampicina ou isoniazida (40,52,53).

Vários fatores de risco para hepatotoxicidade induzida por fármacos antituberculose têm sido descritos, incluindo idade avançada, sexo feminino, raça, doença hepática pré-existente, extensão da doença, uso de álcool, desnutrição, *status* do acetilador, presença dos vírus HIV e HCV, uso de outras drogas hepatotóxicas e uso de doses elevadas de tuberculostáticos (11, 14, 53-60). A identificação de pacientes com risco aumentado para o desenvolvimento de

hepatotoxicidade por fármacos antituberculose é de suma importância, uma vez que a lesão hepática causa significativo aumento na morbimortalidade e a modificação do esquema terapêutico pode ser necessária, ocasionando redução na eficácia do tratamento.

O presente estudo visa avaliar o papel da presença do anti-HCV, um marcador de infecção pelo vírus da hepatite C, como fator de risco para hepatotoxicidade em pacientes hospitalizados que realizaram tratamento para tuberculose.

---

## **OBJETIVOS**

---

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o papel da presença do anti-HCV como fator de risco para hepatotoxicidade em pacientes hospitalizados que realizaram tratamento para tuberculose com o esquema RHZ (Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida), no período de 1998 a 2006, em um centro de referência (Hospital Sanatório Partenon) para o tratamento desta doença no estado do Rio Grande do Sul.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Estimar a incidência de hepatotoxicidade em pacientes hospitalizados com tuberculose e tratados com o esquema RHZ.

2.2.2 Avaliar a associação da hepatotoxicidade com:

- Fatores demográficos: idade, sexo e cor da pele;
- Fatores comportamentais: alcoolismo e uso de drogas ilícitas (drogadição);
- Utilização de medicamentos anti-retrovirais, bem como as doses dos fármacos administrados no tratamento da tuberculose;
- Presença de co-morbidades: tuberculose miliar e infecção pelo vírus HIV.

2.2.3 Descrever o tempo de desenvolvimento da hepatotoxicidade.

2.2.4 Verificar a existência de associação entre a presença do anti-HI e a hepatotoxicidade, controlando para as demais variáveis.

---

## **PACIENTES E MÉTODOS**

---

### **3 PACIENTES E MÉTODOS**

#### **3.1 DELINEAMENTO**

É um estudo com delineamento de coorte histórica.

#### **3.2 JUSTIFICATIVA DA ESCOLHA DO DELINEAMENTO**

A utilização deste delineamento se justifica, pois os estudos de coorte medem incidência, são úteis para doenças comuns e não são afetados por viés de memória (61). No caso de coortes históricas, tanto os fatores de exposição quanto os desfechos ocorrem antes do início do estudo, fato que possibilita ao pesquisador, através de consulta a bancos de dados já existentes, realizar um estudo menos oneroso, pois uma das principais limitações dos estudos de coorte é o custo.

#### **3.3 DEFINIÇÃO DO DESFECHO**

Como desfecho do estudo, foi avaliado o aparecimento ou não de hepatotoxicidade pelo esquema RHZ. Considerou-se caso de hepatotoxicidade sempre que um paciente, em uso de RHZ, apresentou provas de função hepática alteradas, ou seja: aumento de ALT mais que três vezes o limite superior da normalidade e/ou níveis de bilirrubina total maiores que duas vezes o limite superior da normalidade (36).

### 3.4 AMOSTRA

A amostra foi composta por pacientes oriundos da demanda espontânea, admitidos seqüencialmente no Hospital Sanatório Partenon, para tratamento da tuberculose, no período de 1998 a 2006.

### 3.5 QUADROS DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES

As variáveis utilizadas do estudo, bem como o tipo e definição das mesmas, são apresentadas nos quadros 1, 2, 3 e 4.

Variável	Tipo	Definição
<b>Idade</b>	Numérica contínua	Idade em anos completos
<b>Sexo</b>	Dicotômica	Masculino, Feminino
<b>Cor da pele</b>	Dicotômica	Branca, Não branca

**Quadro 1** - Variáveis demográficas

Variável	Tipo	Definição
<b>Alcoolismo</b>	Dicotômica	Não, Sim
<b>Drogadição</b>	Dicotômica	Não, Sim

**Quadro 2** - Variáveis comportamentais

Variável	Tipo	Definição
<b>Fármacos antituberculose</b>	Numérica contínua	mg/Kg de peso
<b>Anti-retrovirais</b>	Dicotômica	Não, Sim

**Quadro 3** - Variáveis relacionadas à utilização de medicamentos

Variável	Tipo	Definição
<b>Tuberculose miliar</b>	Dicotômica	Não, Sim
<b>Anti-HIV</b>	Dicotômica	Não, Sim

Anti-HCV	Dicotômica	Não, Sim
----------	------------	----------

**Quadro 4 - Variáveis de co-morbidades**

### 3.6 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Critérios de inclusão:

- Ter idade igual ou superior a 18 anos;
- Ter realizado teste anti-HCV;
- Ter realizado dosagem de aminotransferases séricas (AST e ALT) e bilirrubinas que apresentavam níveis dentro da normalidade, previamente ao tratamento da tuberculose;
- Ter recebido o esquema RHZ durante a internação.
- Critérios de exclusão:
  - Ter feito uso de fármacos antituberculose nos seis meses que precederam à internação;
  - Apresentar evidências clínicas de doença hepática crônica;
  - Possuir história prévia de hepatotoxicidade pelo esquema RHZ.

### 3.7 METODOLOGIA

Antes do início do tratamento, os pacientes foram submetidos a coletas sanguíneas de rotina, para análise da função hepática, com objetivo de avaliar se poderiam ou não ser utilizados fármacos antituberculose. Os valores de referência das provas de função hepática, adotados pelo laboratório, são: AST <40 UI/L; ALT <45 UI/L; Bilirrubina total <1mg/dl (os testes foram realizados utilizando um analisador automático, através de cinética colorimétrica pelo equipamento Cobas

Integra<sup>®</sup>). Todos os casos, suspeitos ou confirmados, de hepatotoxicidade foram avaliados pelo mesmo especialista (médico gastroenterologista), que registrou as informações no prontuário. As informações foram coletadas num banco de dados eletrônico e a qualidade das mesmas foi garantida por terem sido digitalizadas em tempo real, de forma padronizada e com o devido controle de qualidade por um dos pesquisadores.

Anteriormente ao início do tratamento, foram considerados presentes:

- alcoolismo: quando havia o registro no prontuário de uso abusivo de bebidas alcoólicas de modo a causar prejuízo ao paciente na realização de suas atividades cotidianas;
- drogadição: quando havia o registro no prontuário de uso de drogas ilícitas;
- tuberculose miliar: quando era diagnosticada pela presença de infiltração pulmonar difusa na radiografia de tórax;
- teste anti-HIV positivo: quando havia positividade pelo método ELISA, confirmada por Western-Blot ou Imunofluorescência;
- teste anti-HCV positivo: quando era realizado por método ELISA de 3ª geração (através de *kit* de ELISA de 3ª geração).

As medicações concomitantes (anti-retrovirais) que possam interferir com o funcionamento do complexo citocromo P450 , foram devidamente registradas.

O tratamento foi realizado com o esquema RHZ, sendo as doses diárias dos fármacos ajustadas ao peso corporal, conforme as Normas do Programa Estadual de Controle da Tuberculose (PCT/RS) (peso 20 a 40 kg, R: 300 mg, H: 200 mg e Z:

1000 mg; de 40 a 60 kg, R: 450 mg, H: 300 mg e Z: 1500 mg; mais de 60 kg, R: 600 mg, H: 400 mg e Z: 2000 mg) (62).

Durante o tratamento, os pacientes foram acompanhados quanto ao desenvolvimento ou não de efeitos adversos aos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose, em especial hepatotoxicidade.

### 3.8 FONTE DOS DADOS

Os dados foram obtidos do banco de dados eletrônico e da revisão de prontuários dos pacientes, utilizando-se o formulário anexo (Apêndice).

### 3.9 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi submetido à avaliação dos Comitês de Ética da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e da Escola de Saúde Pública do Rio Grande do Sul, obtendo aprovação para sua realização.

Como os dados, tanto os relativos à variável dependente quanto os relativos às variáveis preditivas, foram coletados de registros e prontuários concernentes a eventos que ocorreram no passado, não é viável a obtenção de consentimentos dos pacientes. Foram obtidas autorizações das instâncias responsáveis pela guarda das informações, mediante garantia de que a privacidade dos pacientes seria respeitada. Em vista disso, não haverá identificação dos pacientes nas análises e divulgações que possam resultar dessa pesquisa.

#### **4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os resultados são apresentados como média e desvio padrão ou frequência de pacientes com uma dada característica. Os testes estatísticos usados na análise são: Qui-Quadrado, Exato de Fisher, t de Student, e a técnica de Regressão de Cox, que foi realizada utilizando as variáveis com  $p \leq 0,20$ . O poder calculado do estudo foi de 80% e o nível de significância estatística foi de 5%. Nas análises, foi utilizado o programa SPSS, versão 13.0.

---

# RESULTADOS

---

## 5 RESULTADOS

A amostra foi constituída de 534 pacientes, com uma média de idade de 39,08 anos ( $\pm 12,2$ ), sendo a idade máxima de 80 anos. Da população em estudo, 401 (75,1%) eram do sexo masculino e 308 (57,7%) tinham a cor da pele branca.

Com relação aos fatores comportamentais, o alcoolismo esteve presente em 65,7% (n=351) da amostra e a drogadição em 37,1% (n=198).

Apenas 6,2% apresentavam tuberculose miliar (n=33). Contudo, 39,1% (n=209) dos pacientes eram portadores do anti-HIV e 33,3% (n=178) do anti-HCV. Do total da amostra, 12,2% (n=65) dos pacientes fizeram uso de anti-retrovirais.

A incidência de hepatotoxicidade foi de 8,8% (n=47), e, dos que possuíam anticorpos para o vírus da hepatite C (178), 14% desenvolveram hepatotoxicidade.

Na análise univariada, foram testadas as associações entre a presença de hepatotoxicidade e as variáveis independentes: idade, sexo, cor da pele, alcoolismo, drogadição, uso de anti-retrovirais, tuberculose miliar, presença de anti-HIV e anti-HCV.

A Tabela 1 apresenta uma descrição das variáveis clínicas e demográficas da amostra em estudo e sua relação com a hepatotoxicidade.

**Tabela 1** - Descrição da amostra e incidência de hepatotoxicidade conforme as características clínicas e demográficas.

Variável	N	Hepatotoxicidade	
Idade (anos completos)		%	
18-29	123	7,3	0,89**
30-39	178	10,7	
40-49	144	8,3	
50-59	49	8,2	
≥ 60	40	7,5%	
<b>Sexo</b>			
Feminino	133	10,5	0,42*
Masculino	401	8,2	
<b>Cor da pele</b>			
Branca	308	9,1	0,78*
Não-branca	226	8,4	
<b>Alcoolismo</b>			
Não	150	10,0	0,68
Sim	351	8,8	
<b>Drogadição ***</b>			
Não	279	9,7	0,98*
Sim	198	9,6	
<b>Uso de anti-retrovirais</b>			
Não	469	7,9	0,046*
Sim	65	15,4	
<b>Tuberculose miliar</b>			
Não	501	8,6	0,52*
Sim	33	12,1	
<b>Anti-HIV</b>			
Negativo	284	6,0	0,003*
Positivo	209	13,9	
<b>Anti-HCV</b>			
Negativo	356	6,2	0,002*
Positivo	178	14,0	

\* Qui-quadrado

\*\* Tendência linear

\*\*\* O número máximo de informações perdidas foi de 57 casos na variável drogadição.

Observou-se associação estatisticamente significativa entre a presença de hepatotoxicidade e as variáveis presença de anti-HIV e anti-HCV, bem como o uso de anti-retrovirais ( $p < 0,05$ ).

Na Tabela 2, são apresentadas, através de média e desvio padrão, as variáveis contínuas idade e dose em miligramas por quilograma de peso dos fármacos antituberculose (RHZ) utilizadas pelos pacientes com e sem hepatotoxicidade.

**Tabela 2** - Média de idade e doses de RHZ (mg/kg) – Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida conforme a hepatotoxicidade.

Variável	Com hepatotoxicidade	Sem hepatotoxicidade	Valor-p
	Média ( $\pm$ DP)	Média ( $\pm$ DP)	
<b>Idade</b>	39,3 ( $\pm$ 11,3)	39,1 ( $\pm$ 12,3)	0,91*
<b>Rifampicina</b>	10,68 ( $\pm$ 1,91)	9,97 ( $\pm$ 1,54)	0,02*
<b>Isoniazida</b>	7,12 ( $\pm$ 1,27)	6,64 ( $\pm$ 1,03)	0,02*
<b>Pirazinamida</b>	27,55 ( $\pm$ 4,22)	26,83 ( $\pm$ 4,04)	0,25*

\*Teste t

Não foi observada associação estatística entre a média de idade e a dose média de pirazinamida entre os pacientes que desenvolveram e os que não desenvolveram hepatotoxicidade.

Houve associação estatisticamente significativa entre o uso de doses elevadas de rifampicina e isoniazida (mg/kg de peso) utilizadas pelos pacientes que desenvolveram toxicidade hepática.

A Tabela 3 apresenta as doses de RHZ (mg/kg de peso) de forma categorizada e suas relações com a ocorrência de hepatotoxicidade. Considerando-se que as doses diárias por quilograma de peso, recomendadas no Rio Grande do Sul para rifampicina, isoniazida e pirazinamida, são respectivamente, 8 a 12 mg, 4 a 5

mg e 15 a 30 mg, os pontos de corte adotados na tabela se justificam pelos seguintes fatos: como a rifampicina e a isoniazida são disponibilizadas na mesma cápsula, na dose de 600 e 400mg respectivamente, ao se prescrever 600 mg de rifampicina, para um paciente de 60 kg (10 mg/kg), estar-se-á usando 400 mg de isoniazida, ou seja 6,7 mg/kg, dose esta além dos 5 mg/kg considerados ideais. As doses diárias de rifampicina e de pirazinamida não devem ultrapassar 12 e 30 mg/kg, respectivamente.

**Tabela 3** - Doses categorizadas de RHZ(mg/kg) conforme a hepatotoxicidade.

Variável	mg/kg	N	Hepatotoxicidade(%)	VaValor- p
<b>Rifampicina</b>	≤ 12	479	7,5	0,005*
	>12	55	20	
<b>Isoniazida</b>	≤ 6,7	309	6,8	0,05*
	>6,7	225	11,6	
<b>Pirazinamida</b>	≤ 30	417	8,4	0,53*
	>30	117	10,3	

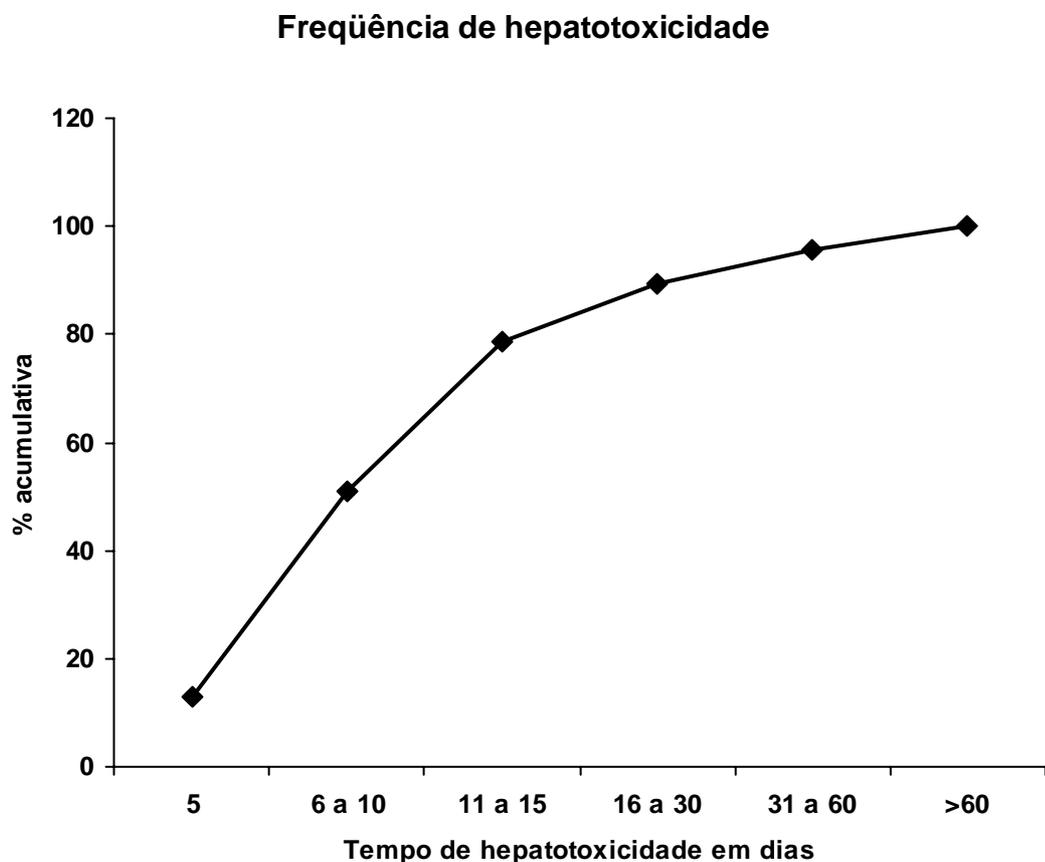
\*Qui-quadrado

Os indivíduos que utilizaram doses elevadas de rifampicina e isoniazida, >12mg/kg de peso e >6,7mg/kg de peso, respectivamente, apresentam maior incidência de hepatotoxicidade.

Na regressão de Cox, quando foram analisadas as variáveis com  $p \leq 0,20$  (uso de anti-retrovirais, anti HIV, anti-HCV e dose de rifampicina e isoniazida), mantiveram-se associadas de forma independente ao desenvolvimento de hepatotoxicidade apenas as variáveis: presença de anti-HIV [RR=2,3 (IC<sub>95%</sub> 1,2-4,1);  $p=0,008$ ] e dose elevada de isoniazida por quilograma de peso [RR=1,3 (IC<sub>95%</sub> 1,1-1,7);  $p=0,016$ ].

A variável anti-HCV não permaneceu associada de maneira independente ao desenvolvimento de hepatotoxicidade pelo uso do esquema RHZ, pois quando controlada para a variável anti-HIV, perdeu o efeito. Com relação às doses dos fármacos antituberculose, não se identificou diferença significativa entre as doses de rifampicina, isoniazida e pirazinamida utilizadas pelos pacientes anti-HCV positivo e anti-HCV negativo. Da mesma forma, com relação aos pacientes anti-HIV positivo e anti-HIV negativo.

Do total de pacientes que desenvolveram hepatotoxicidade (n=47), 89,4% o fizeram nos primeiros 30 dias de uso do esquema RHZ (Gráfico 1) e apenas 4,3% (n=2) desenvolveram hepatotoxicidade após 60 dias de uso dos fármacos antituberculose.



**Gráfico1** - Freqüência da hepatotoxicidade com relação ao tempo

A média de tempo de evolução para hepatotoxicidade foi de 17,28 dias, mediana 10,0 (DP 25,85), com mínimo de 3 e máximo de 170 dias.

---

# DISCUSSÃO

---

## 6 DISCUSSÃO

A tuberculose é uma das maiores causas de morte dentre as doenças infecciosas no mundo (3) e sua prevalência é relatada como sendo mais elevada em pacientes portadores do anti-HCV, quando comparados aos indivíduos sem este anticorpo (63,64). El-Serag e cols., em estudo de casos e controles que contemplou 172 hospitais dos Estados Unidos da América (64), avaliaram 34.204 pacientes anti-HCV reagentes e 136.816 controles (indivíduos sem anti-HCV), e descreveram que as doenças infecciosas, incluindo tuberculose, são mais comuns entre pacientes portadores de anti-HCV quando comparados aos indivíduos sem o anticorpo. Alterações nos mecanismos imunológicos são postuladas, e a razão pela qual esta associação se estabelece ainda não está bem definida na literatura.

Fernandez-Villar e cols. (65) estudaram o risco de lesão hepática induzida por fármacos em 415 usuários de drogas, 52% dos quais eram anti-HCV reagentes e estavam em tratamento com isoniazida. A presença do anti-HCV esteve associada com lesão hepática induzida por drogas, definida como aumento de aminotransferases  $\geq 120$  UI/L, apenas na análise univariada [7,5% vs 2%;  $p=0,009$ ]. Sadaphal e cols. (66) avaliaram o risco de lesão hepática induzida por medicamentos em uma coorte de 146 usuários de drogas injetáveis, 95% dos quais eram portadores do anti-HCV e foram tratados com isoniazida para tuberculose-infecção. Neste estudo, o desenvolvimento de hepatotoxicidade não esteve associado à presença do anti-HCV.

Permanece indefinido, portanto, se pacientes anti-HCV reagentes estão sujeitos a uma maior incidência de hepatotoxicidade durante o tratamento da tuberculose.

O presente estudo, que incluiu 534 pacientes, pelo menos no conhecimento de seus autores, é a primeira coorte brasileira a verificar o papel do anti-HCV como fator de risco para hepatotoxicidade em pacientes hospitalizados com tuberculose e que tenham iniciado o tratamento com esquema RHZ durante a internação hospitalar.

Nos 178 pacientes portadores de anti-HCV, observou-se que a elevação de aminotransferases durante o tratamento para tuberculose com o esquema RHZ foi mais freqüente nestes indivíduos (14%) do que nos pacientes anti-HCV não-reagentes (6,2%). Na análise univariada, a presença deste anticorpo esteve associada de forma estatisticamente significativa com o desenvolvimento de hepatotoxicidade ( $p=0,002$ ).

Muitas definições para hepatotoxicidade induzida por drogas têm sido utilizadas na literatura. Há vários métodos para avaliar a causalidade das reações adversas das medicações, como a cronologia da administração da droga, resultados de exames laboratoriais ou a resposta à readministração isolada da droga (35).

Benichou C. e cols. (35), em reunião de especialistas, definiram hepatotoxicidade como aumento de ALT maior que duas vezes o LSN. Utilizou-se, no presente estudo, a definição referendada pelo FDA para hepatotoxicidade, ou seja, aumentos de ALT mais que três vezes o limite superior da normalidade e/ou

níveis de bilirrubina total maiores que duas vezes o limite superior da normalidade (36).

A OMS classificou a hepatotoxicidade em relação à severidade da seguinte forma (67):

Grau 1 (leve) – menor que 2,5 vezes o LSN

Grau 2 (leve) – 2,5 a 5 vezes o LSN

Grau 3 (moderada) – 5 a 10 vezes o LSN

Grau 4 (severa) – maior que 10 vezes o LSN

Medir incidência de hepatotoxicidade pelos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose é difícil, já que as populações estudadas são diferentes, as metodologias utilizadas são distintas e os critérios de definição de hepatotoxicidade são diversos (35,36,67). Logo, observa-se uma grande variabilidade na incidência registrada em diversos países. Assim, na Espanha (70), a incidência relatada foi de 5,8%, quando foram estudados 446 pacientes. Já Huang YS e cols. (47), no Taiwan, registraram incidência de 14,7% ao avaliar 224 pacientes.

No presente estudo, quando avaliada a casuística como um todo, a incidência de hepatotoxicidade pelo uso do esquema RHZ observada foi de 8,8%. Shakya R e cols (57) encontraram uma incidência de 8% de hepatotoxicidade quando avaliaram 50 pacientes que realizaram tratamento para tuberculose ativa no Nepal. Na Turquia, a incidência de toxicidade hepática dentre 705 pacientes que realizaram tratamento para tuberculose foi de 8,1% (68). Na Índia, ao avaliar 200 pacientes com tuberculose, Agal S e cols (69) relataram uma incidência de 10,5%. Shaberg T e

cols. (53) registraram incidência de 11% quando avaliaram retrospectivamente 519 pacientes hospitalizados por tuberculose na Alemanha.

Em estudo anteriormente realizado no próprio Hospital Sanatório Partenon (HSP), no Rio Grande do Sul, Brasil, em 1984, onde foram acompanhados 350 pacientes hospitalizados com tuberculose, a incidência de hepatotoxicidade foi de 11,1% (11).

Embora diversos trabalhos referendados pela literatura apontem idade avançada como um fator de risco para hepatotoxicidade (40, 53, 59, 71), no presente estudo não foi observada esta associação. Quando se compara as médias de idade dos pacientes que apresentaram com as médias dos que não apresentaram hepatotoxicidade, não se observa diferença (39,3 anos vs 39,1 anos, respectivamente). Há autores que, de maneira semelhante, não conferem a uma idade mais avançada um fator de risco para hepatotoxicidade nesta população (72). Possivelmente o resultado obtido pela presente investigação decorra do pequeno número de pacientes com idade  $\geq 50$  anos, comparativamente com outros estudos. Na investigação de Fountain FF e cols (73), que sugerem que a idade elevada é fator de risco para hepatotoxicidade, 54,6% dos pacientes apresentavam idade superior a 35 anos.

Quanto ao sexo, a taxa de hepatotoxicidade nas mulheres foi mais elevada em relação aos homens, mas esta diferença não foi significativa ( $p=0,418$ ), como descrita em outros estudos (15, 72). Porém, há trabalhos que sugerem ser o sexo feminino um fator de risco para toxicidade hepática (11, 40, 57).

Não se observou diferença em relação à raça e o desenvolvimento de hepatotoxicidade. Embora indivíduos com a cor da pele branca tenham apresentado mais toxicidade hepática, esta diferença não foi estatisticamente significativa, o que corrobora outros autores (73) e possibilita inferir que parece não existir associação entre a raça e o desenvolvimento de hepatotoxicidade.

O uso abusivo de bebida alcoólica é considerado fator de risco para toxicidade hepática durante o tratamento da tuberculose (58,59). Contudo o presente estudo não encontrou associação estatisticamente significativa entre alcoolismo e hepatotoxicidade. Em publicação anterior, neste mesmo hospital, Picon e cols. (11) também não evidenciaram tal associação, em pacientes sem evidências clínicas de doença hepática crônica e com provas de função hepática normais.

Alcoolismo e tuberculose freqüentemente coexistem e pacientes com esta combinação apresentam índice mais elevado de falha terapêutica (74). Em New Orleans, Bailey e cols. descreveram uma prevalência de alcoolismo entre pacientes portadores de tuberculose de 25% (75). Encontrou-se, na atual coorte, uma alta taxa de indivíduos categorizados como alcoolistas, 65,7%, o que pode ser explicado pela população que interna no HSP, em grande parte formada por pacientes drogaditos, desnutridos, presidiários e pertencentes à classe social mais desfavorecida economicamente. Ainda assim, e considerando alcoolismo o uso abusivo de bebida alcoólica que possa ocasionar prejuízos nas atividades cotidianas dos pacientes, não foi observado associação com o desenvolvimento de hepatotoxicidade. Shaberg T e cols. (53), quando consideraram alcoolismo o uso de mais de 40g de etanol/dia, também não identificaram esta associação.

A terapia atual da co-infecção tuberculose/HIV requer utilização concomitante de fármacos antituberculose e pelo menos três fármacos anti-retrovirais, o que aumenta a possibilidade de complicações, hepatotoxicidade e interações medicamentosas (76). A incidência de toxicidade hepática durante a terapia anti-retroviral varia de 2% a 18% (77). A hepatotoxicidade tem sido implicada como a principal causa de interrupção de tratamento nos pacientes co-infectados tuberculose/HIV e, por essa razão, o tratamento anti-retroviral, sempre que possível, deve ser postergado em pacientes HIV positivos que iniciarão tratamento para tuberculose (78). Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de hepatotoxicidade quando da utilização de anti-retrovirais não são ainda completamente compreendidos. Postula-se, entretanto, que haja múltiplos mecanismos patogênicos simultâneos (toxicidade direta, reações de hipersensibilidade, toxicidade mitocondrial, distúrbio metabólicos) que se somam para a ocorrência deste paraefeito (77). Ungo e cols (14) apontam que o HIV é fator de risco independente para hepatotoxicidade pelos fármacos antituberculose. Contudo, Breen e cols. (79), ao avaliar 312 pacientes na Inglaterra, descreveram que a taxa de hepatotoxicidade ocorreu de maneira similar, 13%, tanto nos pacientes HIV positivo (71% dos quais estavam em uso de anti-retrovirais), quanto nos indivíduos HIV negativo. Ao avaliar os dados do presente estudo, observou-se que a utilização de anti-retrovirais, na análise univariada, esteve associada com o desenvolvimento de hepatotoxicidade, mas, após a regressão de Cox, não se obteve tal associação.

Apenas 33 pacientes da amostra apresentaram tuberculose miliar e não houve associação estatisticamente significativa entre a extensão radiológica da tuberculose e o desfecho, embora os pacientes com tuberculose miliar tenham desenvolvido mais hepatotoxicidade em relação aos que não apresentavam

tuberculose miliar (12,1% vs 8,6%). A possível explicação para este fato é o pequeno número de pacientes com tuberculose miliar que receberam o esquema RHZ. Baseado em estudo previamente realizado no HSP (11), onde se observou que mulheres com tuberculose miliar desenvolviam mais hepatotoxicidade pelo esquema RHZ do que os pacientes do sexo masculino, nestas pacientes utiliza-se outro esquema de tratamento.

Dos 534 pacientes incluídos neste estudo, 209 estavam infectados pelo vírus HIV. A incidência de hepatotoxicidade foi mais elevada neste grupo em relação aos não-infectados (13,9% vs 6%;  $p=0,003$ ). Quando foi realizada a regressão de Cox, verificou-se associação significativa entre hepatotoxicidade e a presença do anti-HIV [RR=2,3 (IC<sub>95%</sub> 1,2-4,1);  $p=0,008$ ]. Este resultado vai ao encontro de outros estudos publicados (13, 30) e ratifica a importância do rastreamento desta infecção nesta população. O índice de 39,1% dos pacientes internados por tuberculose se mostrarem HIV positivos deveu-se principalmente ao fato de o hospital em foco também ser referência para casos de AIDS. Em vista disso, por manifestarem complicações infecciosas mais graves, estes pacientes apresentam necessidade maior de internação.

Ao avaliar a coorte, observou-se que a presença do anti-HCV foi elevada entre os pacientes hospitalizados com tuberculose, com prevalência de 33,3%. Em estudo multicêntrico que avaliou 272 pacientes internados em quatro hospitais na Geórgia, a prevalência do vírus da hepatite C foi de 22% (63). A prevalência da infecção pelo HCV entre indivíduos portadores de tuberculose não é bem definida e há poucos dados disponíveis acerca desta co-infecção nas diversas regiões do mundo. Talvez a falta de dados sobre a prevalência do HCV seja devido ao fato de

que não há, ainda, recomendações para rastreamento em pessoas com tuberculose para o vírus da hepatite C. A alta taxa de co-infecção anti-HCV/tuberculose verificada pode sugerir que no nosso meio seja incorporado o teste anti-HCV de rotina para os portadores de tuberculose.

Conforme referido anteriormente, embora a análise univariada tenha demonstrado, a presença do anti-HCV não foi identificado como fator de risco para hepatotoxicidade pelo uso de RHZ, quando realizada a regressão de Cox. A explicação para este acontecimento é que o anti-HIV esteve mais fortemente associado ao desfecho e diluiu o efeito da presença do anti-HCV. Ambos compartilham praticamente as mesmas rotas de transmissão e freqüentemente co-existem, sendo o anti-HCV fator de confusão para hepatotoxicidade nos pacientes infectados pelo HIV.

Sabe-se que a presença do anti-HCV no sangue não necessariamente significa viremia, que é detectada através de HCV-RNA. Não havia disponibilidade desta ferramenta diagnóstica, fato que não invalida, mas pode implicar em limitação metodológica do estudo. Em estudo prospectivo, Fernandez-Villar e cols (70) avaliaram a viremia por PCR HCV-RNA em pacientes HIV negativos que utilizaram isoniazida para tratamento de tuberculose latente e encontraram associação entre a presença do vírus da hepatite C e hepatotoxicidade pelo uso de isoniazida.

Os níveis de aminotransferases normais pré-tratamento em pacientes com anti-HCV positivo não excluem que estes sejam portadores de doença hepática crônica. Neste estudo foram avaliados os níveis de ALT antes do início do tratamento para tuberculose e, ao exame clínico, os pacientes não apresentavam sinais periféricos de hepatopatia crônica. Deve-se ressaltar que foi realizada

somente uma determinação de aminotransferases antes do início do tratamento e que não havia disponibilidade de exames de imagem (ecografia abdominal, endoscopia digestiva alta e outros) nem biópsia hepática destes pacientes para firmar ou mesmo excluir o diagnóstico de hepatopatia crônica. O fato de os pacientes com aminotransferases elevadas pré-tratamento não terem sido incluídos no estudo pode ter subestimado a real influência da presença do HCV como fator de risco para hepatotoxicidade, pela exclusão dos indivíduos de risco mais elevado.

Embora no estudo de Yee e cols. (40), não tenha sido evidenciada diferença entre pacientes que fizeram e não fizeram hepatotoxicidade e as doses de fármacos antituberculose, no estudo em foco encontrou-se associação entre uso de doses elevadas de isoniazida e o desenvolvimento de toxicidade hepática [RR=1,3 (IC<sub>95%</sub> 1,1-1,7); p=0,016], motivo pelo qual julga-se de suma importância o adequado tratamento, respeitando as normas internacionalmente preconizadas, que recomendam 5mg/kg de isoniazida e doses de pirazinamida não superior a 30 mg/kg de peso.

Embora não tenha sido avaliado o perfil de acetilação dos pacientes, Possuelo L. e cols., em estudo realizado em Porto Alegre/RS, ao avaliar o *status* de acetilação de pacientes em tratamento para tuberculose no HSP, identificou que o perfil “acetilador lento” está mais associado com hepatotoxicidade (45). Outros autores (44,46-48), também sugerem que o *status* “acetilador lento” é um dos fatores genéticos responsáveis pela predisposição a hepatotoxicidade induzida pelos tuberculostáticos.

Com relação ao tempo de desenvolvimento de hepatotoxicidade, verificou-se que a grande maioria dos pacientes (89,4%), desenvolveram-na nos primeiros 30

dias de uso do esquema RHZ. Em coorte anteriormente realizada no mesmo hospital (11), quando foram avaliados 192 casos, observou-se que a alteração de aminotransferases ocorreu em média no 19º dia de uso de tuberculostáticos, tendo variado de quatro a 174 dias, sendo que a grande maioria, 85,9%, ocorreu até o final do primeiro mês de tratamento. No estudo de Türktas e cols. (68), 75% dos pacientes desenvolveram hepatotoxicidade pelo uso de fármacos antituberculose nos primeiros três meses de tratamento. Shakya e cols (57) observaram média de tempo de desenvolvimento de hepatotoxicidade de 28 dias, variando de 12 a 60 dias. Em decorrência destes achados, sempre que for possível, é prudente não prescrever outros fármacos potencialmente hepatotóxicos de forma concomitante ao esquema RHZ nos primeiros dois meses de tratamento da tuberculose.

Em conclusão, os resultados desse trabalho apontam que os pacientes com tuberculose devem ser tratados respeitando as doses preconizadas em relação ao peso corporal. A co-infecção TB/HIV aumenta o risco de desenvolvimento de hepatotoxicidade, logo o rastreamento desta infecção é imprescindível.

Os pacientes que apresentam o anti-HCV devem ser monitorados com determinação de “provas de função hepática”, especialmente no primeiro mês de tratamento, período no qual há maior chance de ocorrência de eventos adversos, com a finalidade de prevenir a toxicidade hepática induzida pelos fármacos antituberculose. Apesar de não haver associação quando da regressão de Cox, a análise univariada deste estudo demonstrou que o anti-HCV pode ser fator de risco para hepatotoxicidade, o que pode evidenciar que, em uma população de pacientes com um outro perfil (sem HIV), a sua presença possa ser relevante.

Estudos prospectivos e, de preferência com a utilização do HCV-RNA por PCR, certamente contribuirão para uma avaliação e manejo mais preciso destes pacientes.

---

## **CONCLUSÕES**

---

## 7 CONCLUSÕES

7.1 A presença do anti-HCV não se mostrou, no presente estudo, fator de risco independente para o desenvolvimento de hepatotoxicidade pelo uso do esquema RHZ no tratamento da tuberculose em pacientes hospitalizados cujas provas de função hepática apresentavam-se dentro dos limites da normalidade previamente ao início do tratamento.

7.2 A incidência de hepatotoxicidade pelo esquema RHZ em pacientes hospitalizados com tuberculose foi de 8,8%.

7.3 Não foi observada diferença estatística entre idade, sexo, cor da pele, alcoolismo, drogadição, uso de anti-retrovirais, presença de tuberculose miliar, bem como utilização de doses elevadas de rifampicina e pirazinamida e o desenvolvimento de hepatotoxicidade. A presença de anti-HIV e a utilização de doses elevadas de isoniazida (>6,7 mg/kg de peso) foram considerados fatores de risco independentes para o desenvolvimento de hepatotoxicidade pelo esquema RHZ na população do presente estudo.

7.4 A maioria dos pacientes, 89,4%, desenvolveu hepatotoxicidade pelo uso de RHZ nos primeiros trinta dias de utilização do esquema.

7.5 Apesar de a presença do anti-HCV ter sido associada ao desenvolvimento de hepatotoxicidade na análise univariada, quando controlado para as demais variáveis na regressão de Cox, não se observou esta associação.

## REFERÊNCIAS

1. DYE, C, SCHEELE, S, DOLIN, P, *et al.* Consensus statement: global burden of tuberculosis; estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. **Journal of American Medical Association**, Chicago, v. 282, n. 7, p. 677-686, aug. 1999.
2. CORBETT, E.L.; WATT, C.J. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. **Archives of Internal Medicine**. Chicago, v.163, n. 9, p. 1009-1021, may. 2003.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2006. WHO/HTM/TB/2006.362. **World Health Organization**, Geneve, 2006.
4. II CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE. Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 30, n.1, p.24-37, suplemento1, jun. 2004.
5. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE – Painel de Indicadores do SUS/Tuberculose/2005. Disponível em [www.portal.saude.gov.br](http://www.portal.saude.gov.br) (acesso em 8.04.08).
6. OTT, W.P.; JARCZEWSKI, C.A. Combate à Tuberculose sob Novo Enfoque no Rio Grande do Sul. **Boletim Epidemiológico**, Brasil, v.9, n.5, p. 1-8, dez.2007.

7. BLUMBERG, H.M.; BURMAN, W.J.; CHAISSON, R.E. et al. American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. ***Morbidity Mortality Weekly Report (MMWR)***. Atlanta, v. 52, p. 1-77, jun.2003.
8. GERHARDT, G.; TEIXEIRA, G.M, AYUB, M, et al. Initial results of short course chemotherapy in routine conditions of health services in Brazil. **Bulletin de la Union Internationale contre la tuberculose**, Paris, v. 57, n. 2, p. 87-92, 1982.
9. FRIEDEN, T.R.; STERLING, T.R.; MUNSIFF, S.S, et al. Tuberculosis. **Lancet**, London, v. 362, n. 9387, p. 887–899, sep. 2003.
10. TARASCONI, J.V.; PICON, P.D.; RIZZON, C.F.C. et al. Hepatotoxicidade ao Esquema com Rifampicina, Isoniazida e Etambutol. **Jornal de Pneumologia, Brasil**, v.6, p.68, out. 1980.
11. PICON, P.D.; RIZZON, C.F.C.; PICON, M.I.X. et al. Hepatopatia aos tuberculostáticos. In: Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP: **Tuberculose: Epidemiologia, Diagnóstico, Tratamento em Clínica e Saúde Pública**. Rio de Janeiro, MEDSI, 1993, p. 543-559.
12. PICON, P.D.; JARCZEWSKI C.A.; UNIS, G. et al. Hepatotoxicidade do Esquema RHZ em Pacientes Ambulatoriais. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasil, v. 32, nov. 2006, supl.5.

13. CHOO, Q.L.; KUO, G.; WEINER, A.J. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a bloodborne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, Washington, v. 244, n. 4902, p. 359-362, apr. 1989.
14. UNGO, J.R.; JONES, D.; ASHKIN, D. et al. Antituberculosis Drug-induced Hepatotoxicity – The role of Hepatitis C Virus and the Human Immunodeficiency Virus. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 157, n. 6, p. 1871-1876, jun. 1998.
15. KWON, Y.S, KOH, W.J, SUGH, G.Y, et al. Hepatitis C Virus Infection and Hepatotoxicity During Antituberculosis Chemotherapy. **Chest**, Park Ridge, v. 131, n. 3, p. 803-808, mar. 2007.
16. SIMMONDS, P.; ALBERTI, A.; ALTER, H.J., et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C virus genomes. **Hepatology**, Baltimore, v. 19, n. 5, p. 1321-1324, may, 1994.
17. SBH – Relatório do Grupo de Estudos da Sociedade Brasileira de Hepatologia. **Epidemiologia da infecção pelo vírus da Hepatite C no Brasil**. Disponível em: <[www.sbhepatologia.org.br](http://www.sbhepatologia.org.br)> Acesso em 22.08.07.
18. WASLEY, A.; AILTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. **Seminars in Liver Diseases**, New York, v. 20, n. 1, p.1-16, mar. 2000.

19. ALMEIDA, P.R.L., MATTOS, A.A., ULBRICH-KUTCZYNSKI, J. et al. Prevalência e impacto histopatológico da infecção pelo vírus C em doadores de sangue. **GED**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 121-128, jul. / ago. 1998.
20. GORDON, S.C.; PATEL, A.H.; KULESZA, G.W. et al. Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 87, n. 12, p. 1849-1851, dec. 1992.
21. PAPPALARDO, B.L. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 32, n. 5, p. 727-734, oct. 2003.
22. ALVARIZ, F.G. Hepatite C Crônica: aspectos clínicos e evolutivos. **Moderna Hepatologia**, Rio de Janeiro, n. 30, p. 20–32, 2004. Edição Especial.
23. DI MARTINO, V.; RUFAT, P.; BOYER, N, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. **Hepatology**, Baltimore, v. 34, n. 6, p. 1193-1199, dec. 2001.
24. TOVO, C.V.; SANTOS, D.E.; MATTOS, A.Z. et al. Prevalência ambulatorial em um hospital geral de marcadores para hepatites B e C em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v.43, n. 2, p. 73-76, abr/jun. 2006.

- 25.NADER, L.A.; FREITAS, C.; KUPSKI, C. Prevalência e perfil de pacientes co-infectados pelos vírus HIV e HCV em acompanhamento ambulatorial no HSL-PUCRS. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 14, n. 2, p. 84, out. 2004, supl. 2.
- 26.NAVARRO, V.J.; SENIOR, J.R. Drug-Related Hepatotoxicity. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 354, n. 7, p. 731-739, feb. 2006.
- 27.TOSTMANN, A.; BOEREE, M.J.; AARNOUTSE, R.E. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Melbourne, v.23, n. 2, p. 192-202, feb. 2008.
- 28.CHITTURI, S.; FARREL, G.C. Drug-Induced Liver Disease. In: Schiff E.R.; Sorrel, M.F, Maddrey, W.C. **Diseases of the Liver**. 10<sup>a</sup> ed. Philadelphia. Williams & Wilkins, 2007. p. 923-948.
- 29.WARES, D.F.; SINGH, S.; ACHARYA, A.K. et al. Non-adherence to tuberculosis treatment in the eastern Tarai of Nepal. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, V.7, n. 4, p. 327-335, apr. 2003.
- 30.SAUKKONEN, J.J.; COHN, D.L.; JASMER, R.M. et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 174, n. 8, p. 935-952, oct. 2003.

31. STEELE, M.A.; BURK, R.F.; DESPREZ, R.M. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampicin. A meta-analysis. **Chest**, Park Ridge, v. 99, n. 2, p. 465-471, feb. 1991.
32. BLUMBERG, H.M.; BURMAN, W.J.; CHAISSON, R.E. et al. American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 167, n. 4, p. 603-662, feb. 2003.
33. GIRLING, D.J. Adverse effects of anti-tuberculosis drugs. **Drugs**, New York, v. 23, n. 1-2, p. 56-74, jan/feb. 1982.
34. TOST, J.R.; VIDAL, R.; CAYLA, J. et al. Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain. **International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases**, Paris, v. 9, n. 12, p. 534-540, dec. 2005.
35. BÉNICHOU, C. Criteria of drug-induced liver disorders: reports of an international consensus meeting. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 11, n. 2, p. 272-276, sep. 1990.
36. FDA WORKING GROUP. CDER-PhRMA-AASLD. **Conference2000: clinical white paper on drug-induced hepatotoxicity**. November, 2000.
37. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Controle da Tuberculose: Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço**. 5<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, 2002.

- 38.TOSTMANN, A.; BOEREE, M.J.; PETERS, W.H.M. et al. Isoniazid and its toxic metabolite hydrazine induce in vitro pyrazinamide toxicity. **International Journal of Antimicrobial Agents**. Amsterdam.2008. *No prelo*
- 39.MCNEILL, L.; ALLEN, M.; ESTRADA, C, et al. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. **Chest**, Park Ridge, v. 123, n. 1, p.102–106, jan. 2003.
- 40.YEE, D.; VALIQUETTE, C.; PELLETIER, M. et al. Incidence of serious side effects from first-line anti-tuberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, V. 167, n. 11, p.1472-1477, jun. 2003.
- 41.WING, W.Y.; CHIU, C.L. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. **Respirology**, Carlton, v.11, n. 6, p. 699-707, nov. 2006.
- 42.SCHREIBER, J.; ZISSEL, G, GREINERT, U. et al. Lymphocyte transformation test for the evaluation of adverse effects of antituberculous drugs. **European Journal of Medical Research**, Munich, v. 4, n. 2 p. 67-71, feb. 1999.
- 43.MITCHELL, J.R.; THORGEIRSSON, U.P.; BLACK, M. et al. Increased incidence of isoniazid hepatitis in rapid acetylators: possible relation to hydrazine metabolites. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, St. Louis, v. 18, n. 1, p.70-79, jul. 1975.

44. NORIHIDE, H.; NAOKO, T.; KATSUNORI, Y. et al. NAT2\*6A, a haplotype of the N-acetyltransferase 2 gene, is an important biomarker for risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Japanese patients with tuberculosis. **World Journal of Gastroenterology, Beijing**, v.13, n. 45, p. 6003-6008, dec., 2007.
45. POSSUELO, L.G.; CASTELAN, J.A.; BRITO, T.C, et al. Association of Slow N-Acetyltransferase 2 Profile and Anti-TB Induced Hepatotoxicity in Patients From Southern Brazil. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Munich, v.64, n.7, p. 673-81, jul. 2008.
46. HUANG, Y.S.; CHERN, H.D.; SU, W.J. et al. Cytochrome P450 2E1 Genotype and the Susceptibility to Antituberculosis Drug-Induced Hepatitis. **Hepatology**, Baltimore, v. 37, n. 4, p. 924-930, apr. 2003.
47. \_\_\_\_\_ et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 Gene as a susceptibility Risk Factor for Antituberculosis Drug-Induced Hepatitis. **Hepatology**, Edinbugh, v.35, n. 2, p. 883-889, feb. 2002.
48. CHOA, H.J.; KOHB, W.J.; RYUB, Y.J. et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis. **Tuberculosis**, Edinbugh, v. 87, n. 6, p.551-556, nov. 2007.

49. WESTPHAL, J.F.; VETTER, D.; BROGARD, J.M. Hepatic side-effects of antibiotics. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 33, n. 3, p. 387-401, mar. 1994.
50. MAFFEI, F.R.; CARINI, M. The inhibitory effect of pyrazinamide on microsomal monooxygenase activities is related to the binding to reduced cytochrome P-450. **Pharmacological Research Communication**, London, v. 12, n.2, p.523-537, jun. 1980.
51. NISHIMURA, Y.; KURATA, N.; SAKURAI, E. et al. Inhibitory effect of antituberculosis drugs on human cytochrome P-450 mediated activities. **Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, Bethesda, v. 96, n 4, p. 293-300, jun. 2004.
52. DURAND, F.; BERNAU, J.; PESSAYRE, D. et al. Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. **Hepatology**, Baltimore, v. 21, n. 4, p. 929-932, apr. 1995.
53. SCHABERG, T.; REBHAN, K.; LODE, H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 9, n. 10, p. 2026-2030, oct. 1996.

- 54.KOPANOFF, D.E.; SNIDER, D.E.J.; CARAS, G.J. Isoniazid-related hepatitis: a U.S.Public Health Service cooperative surveillance study. **American Review and Respiratory Diseases**, New York, v. 117, n.2, p. 991-1001,1979.
- 55.FARREL, F.J.; KEEFE, E.B.; MAN, K.M. et al. Treatment of hepatic failure secondary to isoniazid hepatitis with liver transplantation. **Digestive Diseases and Science**, New York, v. 39, n. 10, p. 22 55-59, oct. 1994.
- 56.MITCHELL, I.; WENDON, J.; FITT, S. et al. Anti-tuberculosis therapy and acute liver failure. **Lancet**, London, v. 345, n. 8949, p. 555-556, mar. 1995.
- 57.SHAKYA, R.; RAO, B.S.; SHRESTHA, B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. **Annals of Pharmacotherapy**, Cincinnati, v. 38, n. 6, p. 1074-1079, jun. 2004.
- 58.FERNANDEZ-VILLAR, A.; SOPENA, B.; FERNANDEZ-VILLAR, J. et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. **International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases**, Paris, v. 8, p. 1499-1505, aug. 2004.
- 59.PANDE, J.N.; SINGH, S.P.; KHILNANI, G.C. et al. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. **Thorax**, London, v. 51, n.2, p. 132-136, 1996.

- 60.SINGH, J.; ARORA, A.; GARG, P.K. et al. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors. **Postgraduate Medical Journal**, Oxford, v. 71, n. 836, p. 359-362, jun. 1995.
- 61.DAVID, A.G.; KENNETH, F.S. Cohort studies: marching towards outcomes. **Lancet**, London, v. 359, n. 9303, p. 341-345, jan. 2002.
- 62.PROGRAMA DE CONTROLE DA TUBERCULOSE/ Estado do Rio Grande do Sul. **Normas Técnicas e Operacionais**. 2001.
- 63.RICHARDS, D.C.; MIKIASHVILI, T.; PARRIS, J.J. et al. High prevalence of hepatitis C virus but not HIV co-infection among patients with tuberculosis in Georgia. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. Paris, v. 10, p. 396-401, feb. 2006.
- 64.EL-SERAG, H.B.; ANAND, B.; RICHARDSON, P. et al. Association between hepatitis C infection and other infectious diseases: a case for targeted screening? **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 98, n. 1, p. 167-174, jan. 2003.
- 65.FERNANDEZ-VILLAR, A.; SOPENA, B.; VAZQUEZ, R. et al. Isoniazid Hepatotoxicity among Drug Users: The role of Hepatitis C. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 36, n. 3, p. 293-298, feb. 2003.

- 66.SADAPHAL, P.; ASTEMBORSKI J.; GRAHAM, N.M. et al. Isoniazid preventive therapy, hepatitis c virus infection, and hepatotoxicity among drug users infected with *Mycobacterium tuberculosis*. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 33, n. 10, p. 1687-1691, nov. 2001.
- 67.WORLD HEALTH ORGANIZATION. ***International Monitoring of Adverse Reactions to Drugs: Adverse Reaction Terminology***. Uppsala: WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring, Geneve,1992.
- 68.TÜRKTAS, H.; ÜNSAL, M.; TÜLEK, N. et al. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis. **Tubercle and Lung Disease**, Edinburgh, v. 75,n. 1, p. 58-60, feb. 1994.
- 69.AGAL, S.; BAJJAL, R.; PRAMANIK, S. et al. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Melbourne, v. 20, n. 11, p. 1745-1752, nov. 2005 .
- 70.FERNANDEZ-VILLAR, A.; SOPENA, B.; GARCÍA, J. et al. Hepatitis C Virus RNA in Serum as a Risk Factor for Isoniazid Hepatotoxicity. **Infection**, Munich, v. 35, n. 4, p. 295-297, jun. 2007.
- 71.EL GHARBI, L.; BACCAR, M.A.; AZZABI, S. et al. Risk factors of side effects of antituberculosis drugs. **La Tunisie Medicale**, Tunis, v. 84, n. 8, p. 487-491, aug. 2006.

- 72.GULBAY, B.E.; GURKAN, O.U.; YILDIZ, O.A. et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. **Respiratory Medicine**, London, v. 100, n. 10, p. 1834-1842, oct. 2006.
- 73.FOUNTAIN, F.F.; TOLLEY, E.; CHRISMAN, C.R. et al. Isoniazid Hepatotoxicity Associated With Treatment of Latent Tuberculosis Infection – A 7-Year Evaluation from a Public Health Tuberculosis Clinic. **Chest**, Park Ridge, v. 128, n. 1, p. 116-123, jul. 2005.
- 74.BAILEY, W.C.; SELLERS, C.A.; SUTTON, F.D. et al. Tuberculosis and Alcoholism. A Partial Solution Through Detection. **Chest**, Park Ridge, v. 73, n. 2, p. 183-185, feb. 1978.
- 75.BAILEY, W.C. HORWITZ, J.; BROWN, M. et al: Use of the brief MAST interview to detect alcoholics in a tuberculous population. **Health Services Research**, Chicago, v. 88, n. 6, p. 486-488, jun/jul. 1973.
- 76.KWARA, A.; FLANIGAN, T.P.; CARTER, E.J. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 9, n. 3, p.248-257, mar. 2005.
- 77.NÚÑEZ, M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v 44, n. 1, p. S132-S139. supplement. 2006.

78.DEANA, G.L.; EDWARDSB, S.G.; IVESB, N.J. et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, London, v. 16, p. 75-83, ago. 2002.

79.BREEN, R.A.M.; MILLER, R.F.; GORSUCH, T. et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV coinfection. **Thorax**, London, v. 61, p. 791–794, sep. 2006.



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)