

Universidade Federal de Pernambuco
Pró-Reitoria Para Assuntos de Pesquisa de Pós-Graduação
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação de Medicina Tropical



Maria de Fátima Silva de Lima

**FATORES DE RISCO PARA HEPATOTOXICIDADE DO
TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE EM
PACIENTES INTERNADOS E COINFECTADOS PELO
HIV**

**Recife
2009**

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

Lima, Maria de Fátima Silva de
Fatores de risco para hepatotoxicidade do tratamento
para tuberculose em pacientes internados e
coinfecados pelo HIV / Maria de Fátima Silva de
Lima. – Recife: O Autor, 2009.

76 folhas: fig., tab. e quadros.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2009.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. Tuberculose. 2. Toxicidade de drogas. 3.
Infecções por HIV/Tuberculose. 4. Fatores de risco.
I.Título.

616-002.5
616.995

CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)

UFPE
CCS2009-050

Universidade Federal de Pernambuco
Pró-Reitoria Para Assuntos de Pesquisa de Pós-Graduação
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação de Medicina Tropical

**FATORES DE RISCO PARA HEPATOTOXICIDADE DO
TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE EM
PACIENTES INTERNADOS E COINFECTADOS PELO
HIV**

Dissertação aprovada pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte do requisito para obtenção do grau de Mestre em Medicina Tropical

Mestranda: Maria de Fátima Silva de Lima

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

**Recife
2009**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
REITOR

Prof. Dr. Amaro Lins

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Anísio Brasileiro

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Prof^a. Dr^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Prof^a. Dr^a. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

CORPO DOCENTE

Célia Maria Machado Barbosa de Castro
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Elizabeth Malagueño de Santana
Heloísa Ramos Lacerda de Melo
Luiz Cláudio Arraes de Alencar
Maria Amélia Vieira Maciel
Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque
Maria do Amparo Andrade
Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho
Ricardo Arraes de Alencar Ximenes
Sylvia Maria de Lemos Hinrichsen
Valdênia Maria Oliveira de Souza
Vera Magalhães da Silveira



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)¹

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA MESTRANDA

MARIA DA FÁTIMA SILVA DE LIMA

No dia 13 de março do ano de 2009, às 08h30, na Sala de Reunião do PPGMEDTROP do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE), os Membros Doutores: Prof^ª. Dr^ª. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho (UFPE/Membro Interno), a Prof^ª. Dr^ª. Vera Magalhães da Silveira (UFPE/Membro Interno) e o Prof. Dr. Antonio Roberto Leite Campêlo (UFPE/Membro Externo), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram a mestranda MARIA DE FÁTIMA SILVA DE LIMA sobre a sua dissertação intitulada "FATORES DE RISCO PARA HEPATOTOXICIDADE DO TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE EM PACIENTES COINFECTADOS PELO HIV". Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof^ª. Dr^ª. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

APROVADA

Prof^ª. Dr^ª. Vera Magalhães da Silveira

APROVADA

Prof. Dr. Antonio Roberto Leite Campêlo

APROVADA.

Prof^ª. Dr^ª Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Prof^ª. Dr^ª. Vera Magalhães da Silveira

Prof. Dr. Antonio Roberto Leite Campêlo

¹ Endereço: Av. Prof. Moraes Rêgo, s/n – Bloco A – Térreo do Hospital das Clínicas da UFPE. CEP.: 50670-420, Cidade Universitária, Recife-PE. Fone/Fax: (081) 2126.8527. Sítio: <http://www.ufpe.br/ppgmedtrop>

A Deus, pela presença diária e socorro contínuo

A toda minha família pelo apoio e dedicação

A meu avô João Albino, exemplo de vida, enquanto esteve conosco

Aos meus avós, Evaristo Alves e Iraci Gomes, pilares de nossas famílias

Aos todos os meus amigos e “irmãos”, pela ajuda diária e estímulo

A Fábio Kauffman, pela compreensão em tudo

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força, ajuda e orientação em nossa vida, levando-nos a propósitos maravilhosos e grandes realizações de sonhos.

A minha família, baluarte firme em todos os momentos, dividindo lágrimas e sorrisos sempre.

A Fábio Kauffman, pelo carinho e paciência em situações de ausência.

Aos grandes e verdadeiros amigos pelo apoio, compreensão e fidelidade. Jane Alves, Dayse Albuquerque, Betânia Cavalcanti, Daniele Bonani, Dilma Souza, Júlia Araújo, Millane Lira, Vandélia Cavalcanti, Rodrigo Menezes, Juliana Magalhães, Marta Andrade, Andréa Cardoso, Reinaldo Mendes, Emídio Cavalcanti, Sandra Barbosa, Thálita Cabral, Paula Peregrino, Cátia Arcuri e Hélade Souto Maior, não temos palavras para expressar nossa gratidão.

Ao Pastor Clériston Almeida Seixas e a Igreja Bíblica Betel, pelas orações e cuidado dispensados a nós em tantas situações.

À Dr^a. Heloísa Ramos, minha orientadora, em que nos espelhamos e sempre encontro exemplo de dedicação, profissionalismo e conhecimento.

Aos preceptores da Residência de Infectologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco, Dr^a. Vera Magalhães, Dr. Carlos Eduardo, Dr^a. Cláudia Vidal, Dr^a. Líbia Vilela, Dr^a. Lília Freire, Dr^a. Sylvia Lemos e Dr. Antônio Protázio; essa história começou aqui, com todos os senhores.

Aos professores da Pós-graduação e ao Colegiado em Medicina Tropical, pelas orientações diversas, compreensão e oportunidade de aprendizado pessoal.

Aos amigos da Pós-graduação Jefferson Almeida, Álvaro Hernandez, Silvana Cavalcanti, Isabella Coimbra, Paulo Sérgio Araújo Ramos, Jupira, Walter Galdino, os senhores nos ajudaram tanto ...

À compreensão de nossos chefes: Cel. Nivaldo Sena de Almeida, Cel. Aguiar, Ten. Claudius, Dr^a. Míriam Silveira, Ana Aurora Lopes Pinto, Dr. Caio Souza Leão, Dr. Márcio Sanctos, Dr^a. Júlia Correia, Dr. Fernando Gusmão.

A todos os colegas de trabalho, que nos entenderam e sempre procuraram nos ajudar no dia-a-dia.

Texto redigido obedecendo à Nova Ortografia da Língua Portuguesa.

As referências bibliográficas da Apresentação, Referencial e Pacientes e Métodos obedeceram à NBR-6023 da Associação de Normas Técnicas.

As referências bibliográficas do Artigo obedeceram às normas do *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication*, de Outubro de 2008.

“E sabemos que todas as coisas contribuem
juntamente para o bem daqueles que amam a Deus,
daqueles que são chamados por seu decreto.”

Romanos 8:28

RESUMO

Introdução: O tratamento da tuberculose é complicado por dificuldades na aderência, interação e toxicidade das drogas. O risco de hepatotoxicidade associado às drogas antituberculose é três a cinco vezes maior entre pacientes com infecção pelo HIV, quando comparados aos não infectados. **Objetivo:** Determinar os fatores de risco para hepatotoxicidade em pacientes internados e coinfectados pelo HIV e em tratamento para tuberculose. **Pacientes e métodos:** Foi realizado estudo retrospectivo, caso controle, incluindo prontuários de 156 pacientes internados em dois hospitais universitários de Recife, entre Janeiro de 2004 e Outubro de 2007, divididos em 57 (36,5%) casos e 99 (63,5%) controles, adotando como critério presença ou ausência de hepatotoxicidade, diagnosticada com base em critérios clínicos e laboratoriais. Investigaram-se fatores biológicos, comportamentais e laboratoriais, relacionados à infecção pelo HIV/aids e ao tratamento antirretroviral e da tuberculose, assim como o desfecho. **Resultados:** Constatou-se que os casos mais frequentemente apresentavam infecção oportunista, história de doença hepática prévia, coinfecção pelo vírus da hepatite B ou C, maior carga viral e menor contagem de linfócitos TCD4+. Houve diferença significativa no desfecho, sendo mais frequente alta entre os controles (82%) e óbito entre os casos (33,9%) ($p=0,026$). Na análise multivariada, coinfecção pelo vírus da hepatite B ou C ($p=0,029$) e contagem de linfócitos TCD4+ ($p<0,001$) estiveram associadas à hepatotoxicidade. **Conclusão:** Entre pacientes internados e coinfectados pelo HIV, em tratamento para tuberculose, a menor contagem de linfócitos TCD4+ e a coinfecção pelo vírus da hepatite B ou C são fatores de risco para hepatotoxicidade.

Palavras-chave: Toxicidade de drogas. Infecções por HIV/Tuberculose. Fatores de risco. Estudo de casos e controles.

ABSTRACT

Introduction: The treatment of tuberculosis is complicated by difficulties such as low adherence, drugs interaction and toxicity. The risk of hepatotoxicity associated to anti-tuberculosis drugs is three to five times greater among patients infected by HIV, when compared to those not infected. **Objective:** To determine risk factors for hepatotoxicity among patients infected with HIV and submitted to treatment for tuberculosis. **Patients and Methods:** According to a retrospective, case control study, 156 patients interned at two university hospitals at Recife, Pernambuco, Brazil, from January 2004 and October 2007, were divided into two groups: 57 (36.5%) cases and 99 (63.5%) controls, according to the presence of hepatotoxicity, diagnosed by clinical and laboratorial criteria. Biological, behavioral and laboratory factors were investigated related to HIV/aids infection and to anti-retroviral and tuberculosis treatment, as well as to hospital denouement. **Results:** One has detected that cases more frequently presented opportunist infections, history of previous hepatic diseases, co-infection with B or C hepatitis virus, major HIV viral load, and minor T CD4+ lymphocytes count. There was a significant difference on denouncement; discharge was more frequent among controls (82%) and deaths, among cases (33.9%) ($p=0.026$). Within multivariate analysis, co-infection with B or C hepatitis virus ($p=0.029$) and T CD4+ lymphocytes count ($p<0.001$) were associated to hepatotoxicity. **Conclusion:** Among patients co-infected with HIV submitted to tuberculosis treatment, minor T CD4+ lymphocytes count and co-infection with B or C hepatitis virus must be interpreted as risk factors to hepatotoxicity.

Key words: Toxicity to drugs, HIV / Tuberculosis Infections, Risk Factors, Case-control study.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos fatores relacionados à hepatotoxicidade dos 57 pacientes internados com aids e tuberculose – Recife – Janeiro 2004-Outubro 2007 53

Tabela 2 – Distribuição dos fatores relacionados à hepatotoxicidade dos 156 pacientes internados com aids e tuberculose, segundo grupos – Recife – Janeiro 2004-Outubro 2007..... 55

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Esquemas terapêuticos para tratamento da tuberculose 21

Figura 1 – Figura esquemática dos diferentes mecanismos de dano celular na agressão hepática induzida por droga 22

Figura 2 – Metabolismo da isoniazida 24

Quadro 1.1 – Parâmetros laboratoriais de 42 casos– Recife – Janeiro 2004-
Outubro 2007 52

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

aids – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ALT – Alanina aminotransferase

Anti-HBC – Anticorpo anti-antígeno *core* do vírus da hepatite B

Anti-HCV – Anticorpo anti-vírus da hepatite C

AST – Aspartato aminotransferase

CDC – Centro para Controle de Doenças e Prevenção

HBsAg – Antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IgM – Imunoglobulina M

IP – Inibidores de protease

IRZ – Isoniazida, rifampicina e pirazinamida

IRZE - Isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol

ISE – Isoniazida, estreptomicina e etambutol

ITRN - Inibidores da transcriptase nucleosídeos

ITRNN – Inibidores da transcriptase não nucleosídeos

LSN – Limite superior de normalidade

MDR – Multidroga resistência

OMS ou *WHO* – Organização Mundial da Saúde

SPSS – Pacote Estatístico para Ciências Sociais

TARV – Terapia antirretroviral combinada

LISTA DE SÍMBOLOS

mm³ - milímetros cúbicos

células/mm³ - células por milímetro cúbico

cópias/mm³ - cópias por milímetro cúbico

UI/L – unidades internacionais por litro

mg/dL – miligramas por decilitro

IC95% - intervalo de confiança em nível de 95%

Sumário

1 APRESENTAÇÃO	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	19
3 PERGUNTA CONDUTORA	28
4 HIPÓTESE	29
5 OBJETIVOS	30
5.1 Geral.....	30
5.2 Específicos	30
6 PACIENTES E MÉTODOS	31
6.1 Definição e categorização das variáveis	32
6.2 Coleta dos dados.....	35
6.3 Análise estatística dos dados	35
6.4 Considerações éticas	36
Referências	37
7 Artigo - Hepatotxicidade das drogas antituberculose em pacientes internados e coinfectados pelo HIV e tuberculose: fatores de risco, características clínicas e desfecho do tratamento	44
Introdução	47
Pacientes e Métodos.....	49
Resultados	52
Discussão.....	58
Referências.....	62
8 CONCLUSÕES	67
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
10 APÊNDICE	69
10.1 Ficha de coleta de dados	70
11 ANEXOS	72
11.1 Carta de Anuência do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco	73
11.2 Carta de Anuência do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco	74
11.3 Aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco	75
11.4 Aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco	76

1 APRESENTAÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) aumenta o risco de adoecimento por tuberculose. Os indivíduos coinfetados pelo *Mycobacterium tuberculosis* apresentam uma taxa anual de tuberculose-doença 40 vezes maior do que os indivíduos não infectados pelo HIV. Alguns estudos também têm sugerido que o *Mycobacterium tuberculosis* ativa a replicação do HIV, acelerando a progressão do quadro clínico da AIDS (MARUZA *et al.*, 2008).

As drogas preconizadas para o tratamento da tuberculose apresentam toxicidade hepática relativamente frequente, particularmente a isoniazida (YEE *et al.*, 2003). Hepatotoxicidade leve a moderada atinge 10% a 20% dos pacientes, enquanto que hepatite grave, menos de 1%, mas com elevada taxa de óbito (10%) (SÃO PAULO, 2006).

O risco relativo de hepatotoxicidade associada à droga para tratar tuberculose é cerca de três a cinco vezes maior entre pacientes com hepatite viral crônica ou infecção pelo HIV, quando comparado com aqueles não infectados (YEW; LEUNG, 2006). Aproximadamente 27% dos indivíduos infectados pelo HIV desenvolvem hepatotoxicidade quando em tratamento de tuberculose, comparados com 12% nos indivíduos soronegativos para HIV (SAUKKONEN *et al.*, 2006). Assim também alcoolistas, pessoas com mais de 60 anos de idade ou menores de 5 anos, portadores de outras causas de imunossupressão, nefropatas, gestantes, infectados pelo HBsAg e mulheres não brancas são considerados de alto risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade (WIT *et al.*, 2002).

Pacientes coinfetados pelo HIV frequentemente utilizam outras drogas para o tratamento de infecções oportunistas relacionadas à aids, as quais têm potencial efeito hepatotóxico e podem contribuir para o aumento da hepatotoxicidade (YIMER *et al.*, 2008). É o que acontece, por exemplo, com quinolonas e fluconazol, os quais quando prescritos na primeira semana de

tratamento para tuberculose, aumentam o risco de hepatotoxicidade (PUKENYTE *et al.*, 2007).

É importante salientar que alguns antirretrovirais frequentemente utilizados pelos pacientes com aids interagem com os quimioterápicos que compõem o tratamento da tuberculose, aumentando o risco de hepatotoxicidade (SIRINAK *et al.*, 2008; UNGO *et al.*, 1998).

A hepatotoxicidade ocorre precocemente, em geral, no curso do tratamento da tuberculose, o que reforça a importância do conhecimento da incidência de tal desfecho entre os pacientes de cada instituição de saúde e os fatores de risco associados (TAHAOGLU *et al.*, 2001).

A precocidade do reconhecimento da hepatotoxicidade e o seu tratamento são importantes. A taxa de mortalidade devido à agressão hepática chega a 50% se a droga é continuada após aumento das transferases hepáticas maior do que três vezes o valor basal; mas quando é descontinuada a terapêutica, esta taxa pode diminuir para 10% (GHOLAMI *et al.*, 2006).

A freqüência de hepatotoxicidade em pacientes coinfetados por HIV no curso do tratamento de tuberculose tem sido referida variar de 6% a 27%, o que pode decorrer de diferenças metodológicas entre os estudos relativas às características das populações e à conceituação de hepatotoxicidade segundo níveis de concentração de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e bilirrubinas (DEAN *et al.*, 2002).

No entanto, na vivência clínica, observou-se em alguns serviços de referência que a freqüência de hepatotoxicidade parecia ser maior que a referida na literatura em pacientes que usavam terapia antirretroviral e eram submetidos a tratamento para tuberculose, sendo o número de óbitos desalentador.

Alguns desses pacientes apresentavam quadro clínico que exigia a prescrição de muitas drogas e eram eles que mais frequentemente apresentavam hepatotoxicidade e evolução desfavorável. Como não se podia prescindir da administração de drogas para o tratamento de infecções oportunistas, mas era possível suspender temporariamente ou substituir o esquema terapêutico para o tratamento da tuberculose, reduzindo a

hepatotoxicidade e melhorando a evolução do quadro clínico, percebeu-se a necessidade de identificar fatores de risco sobre os quais se pudesse interferir para reduzir o risco de hepatotoxicidade, contemplando dentre eles, a conduta clínica.

A identificação dos fatores de risco para hepatotoxicidade poderia direcionar a atenção médica para seu monitoramento mais frequente, ensejando precocidade do reconhecimento de sintomas e sinais e da adequabilidade das condutas terapêuticas instituídas.

Essa possibilidade motivou a escolha do tema da presente pesquisa. Os resultados poderão subsidiar estudos prospectivos para construção de protocolo de condutas frente à ocorrência de hepatotoxicidade, contemplando nelas análise das condutas clínicas e proposição de melhor adequação terapêutica com base nas evidências. Esta dissertação está composta por duas partes. Na primeira, fez-se uma revisão da literatura sobre mecanismo de ação das drogas antituberculose e fatores de risco para hepatotoxicidade em pacientes internados e coinfectedados pelo HIV. A segunda parte esteve constituída pelo artigo sob título "*Fatores de risco para hepatotoxicidade do tratamento da tuberculose em pacientes internados e coinfectedados pelo HIV*", cujo objetivo foi identificar os fatores de risco para hepatotoxicidade por drogas antituberculose em 156 pacientes internados e coinfectedados pelo HIV, internados em dois serviços de referência para tratamento de aids e tuberculose, no período de Janeiro de 2004 a Outubro de 2007.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A tuberculose continua sendo um grande desafio para a saúde pública mundial e do Brasil (MELO *et al.*, 2005). Vários fatores contribuem para o reaparecimento e a permanência de tal doença até os dias atuais, principalmente nos países em desenvolvimento, tais como o aumento da pobreza, diminuição progressiva do investimento no setor de saúde e a pandemia do HIV (MARSHALL *et al.*, 1999; NUNN *et al.*, 2007).

Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) referem prevalência mundial de todas as formas de tuberculose variando de 2 a 1300 por 100.000 habitantes/ano e mortalidade, entre zero e 139:100.000 habitantes/ano. Para pacientes infectados por HIV, a prevalência de tuberculose estimada varia de zero a 311:100.000 infectados/ano com mortalidade de 184,2:100.000 infectados/ano. Para o Brasil, a prevalência anual estimada para todas as formas de tuberculose iguala-se a 55:100.000 habitantes e, para infectados por HIV, atinge a cifra de 3,0:100.000 casos/ano, enquanto que as estimativas anuais de mortalidade correspondentes são 4:100.000 habitantes e 0,7:100.000 infectados por HIV (WHO, 2006). Deste universo, quase metade apresentará formas contagiantes, com três milhões de óbitos anuais (DINIZ *et al.*, 2003). Os países em desenvolvimento concentram 95% dos casos de tuberculose e 98% das mortes mundiais, sendo que 75% dos casos acometem a população economicamente ativa (SÃO PAULO, 2006).

A tuberculose pode se apresentar nas formas pulmonar e extra-pulmonar (DALCOMO *et al.*, 2004). As localizações da tuberculose extra-pulmonar são pleural, ganglionar, meníngea, óssea, urinárias, havendo também a forma disseminada em cuja definição há envolvimento da corrente sanguínea, medula óssea, fígado e acometimento de dois ou mais sítios não contíguos, ou ainda a tuberculose miliar (GOLDEN, VIKRAM, 2005, WANG *et al.*, 2007).

Os esquemas recomendados pelo Ministério da Saúde do Brasil para tratamento da tuberculose (Quadro 1) (BRASIL, 2004) incluem drogas bastante efetivas como rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, mas associadas a vários efeitos adversos que podem levar à falha terapêutica.

Neuropatia tóxica e hepatite são as reações mais comuns da isoniazida. Rifampicina é geralmente bem tolerada, mas algumas reações imunoalérgicas podem ocorrer. Pirazinamida induz à hiperuricemia e agressão hepática que, embora rara, pode ser fatal. O maior efeito adverso do etambutol é a neuropatia ótica (AOUAM *et al.*, 2007). Ressalta-se, portanto, a característica de todas estas serem potencialmente hepatotóxicas (SHARMA *et al.*, 2002).

Esquema	Indicação	Tempo de uso de drogas (meses)									
		Rifampicina	Isoniazida	Pirazinamida	Etambutol	Estreptomina	Etionamida	Amicacina	Terizidona	Ofloxacina	Clofazimina
1	Paciente virgem de tratamento	6	6	2	-	-	-	-	-	-	-
1R	Recidiva após abandono ou após cura	6	6	2	6	-	-	-	-	-	-
2	Acometimento de Sistema Nervoso Central	9	9	2	-	-	-	-	-	-	-
3	Falência ao esquema 1 ou 1R	-	-	3	9	3	9	-	-	-	-
Multidroga resistência (MDR)	Falência ao esquema 3	-	-	-	18	-	-	12	18	18	18

Quadro 1 – Esquemas terapêuticos para tratamento da tuberculose

FONTE: Adaptado de Brasil (2002)

A maioria dos medicamentos ou substâncias tóxicas são absorvidos através do trato gastrointestinal ou por via parenteral e uma minoria através da pele ou das vias aéreas. O fígado é um alvo principal de toxicidade por ser um órgão central no seu metabolismo (MICHAEL *et al.*, 2000).

O objetivo da metabolização hepática é tornar o fármaco mais hidrossolúvel, para a excreção renal ou biliar (SCHENKER *et al.*, 1994). Isto é conseguido através de dois tipos de reação: reação fase 1, que envolve os complexos citocromo C redutase e citocromo P450, e reação fase 2, relacionada à conjugação do fármaco ou metabólito com pequenas moléculas endógenas, de forma a aumentar a sua polaridade (WILLIAM, 1995).

As reações hepatotóxicas são divididas em tipo A ou de toxicidade direta e tipo B ou idiossincráticas. As reações de **tipo A** ocorrem de uma forma previsível, dose dependente e com uma curta fase de latência. As

reações **tipo B** envolvem idiosincrasia; ocorrem de uma forma imprevisível, muitas vezes independente da dose e usualmente com doses em nível terapêutico. Elas geralmente envolvem mecanismos imunológicos (MATOS; MARTINS, 2005).

As reações idiossincráticas podem ser metabólicas ou imunomediadas, com possibilidade de sobreposição entre elas (MACKAY, 1999). As reações idiossincráticas de origem metabólica se desenvolvem quando a droga ou um dos seus metabólitos promove alteração das proteínas do DNA levando à disfunção celular (BLEIBEL *et al.*, 2007). Outros mecanismos envolvem depleção da glutatona, alteração da oxirredução e estresse oxidativo celular. A consequência final desses mecanismos é um desequilíbrio intracelular e uma cascata de reações que culminam com a perda de viabilidade celular (HOLT; JU, 2006).

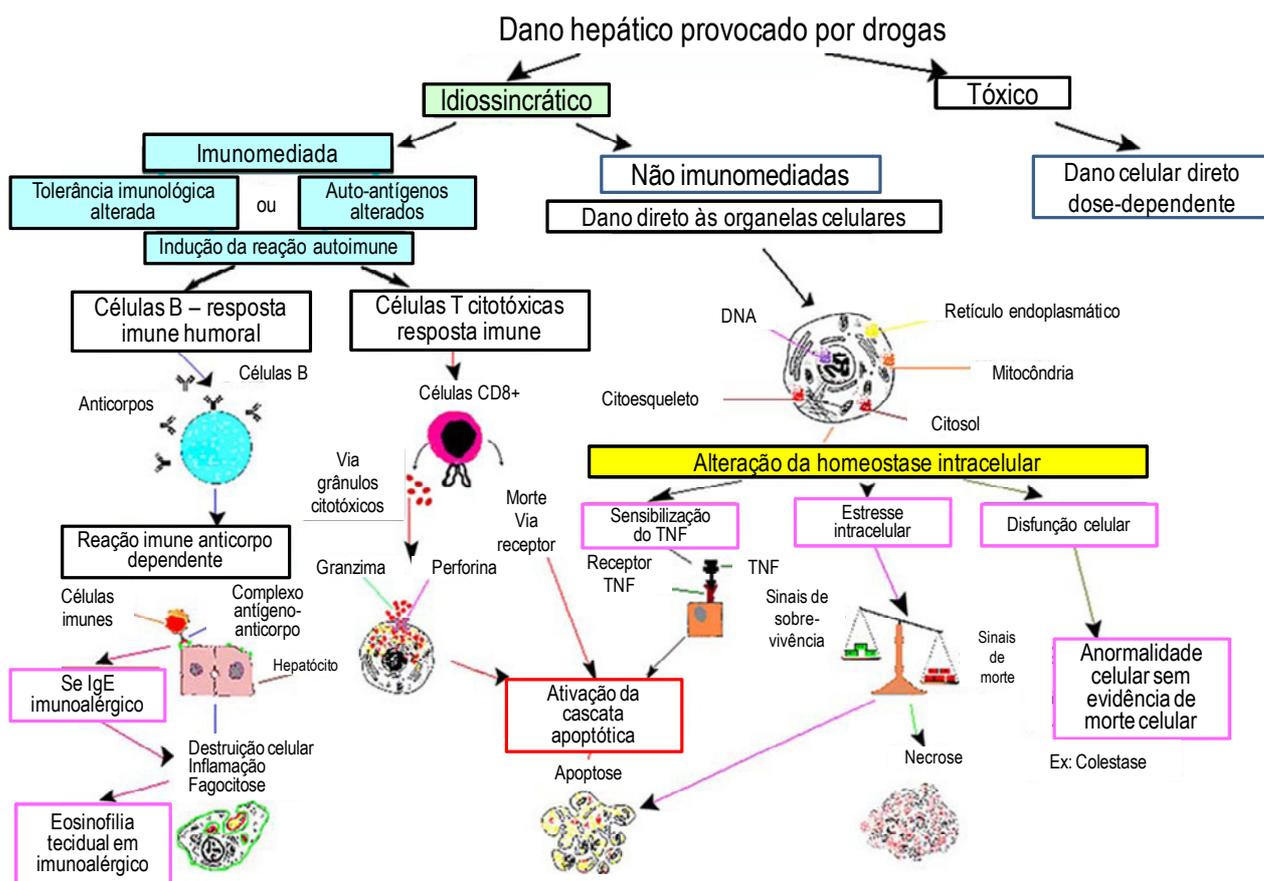


Figura 1 – Figura esquemática dos diferentes mecanismos de dano celular na agressão hepática induzida por droga

FONTE: Adaptado de Bleibel *et al.* (2007)

Já na reação idiossincrática imunologicamente mediada, ocorre a haptênização (conjugação com moléculas hapteno) a qual, correlacionada com o Complexo de Histocompatibilidade tipo II, promove reação inflamatória responsável pela lesão celular (KAPLOWITZ, 2004).

A rifampicina isoladamente e similar à rifabutina, nas doses usadas no tratamento da tuberculose, pode provocar alterações hepáticas (efeito dose- dependente) e tem como manifestação clínica a colestase intra-hepática por competição com a enzima glicuroniltransferase. Esse fenômeno manifesta-se como anorexia, náusea, vômitos, mal-estar, febre e pode ser identificado pelo aumento moderado da concentração da alanina aminotransferase (ALT) e de bilirrubinas, ocorrendo usualmente no primeiro mês do início do tratamento (SAUKKONEN *et al.*, 2006). Reações de hipersensibilidade podem estar em associação com disfunção renal, anemia hemolítica e “síndrome *flu-like*” (COVIC *et al.*, 1998).

O mecanismo de clareamento da isoniazida acontece preferencialmente no fígado pelo mecanismo de acetilação da N-acetiltransferase-2 (NAT-2). A acetil-isoniazida é metabolizada principalmente à monoacetil-hidrazida e à molécula não tóxica diacetil-hidrazida, assim como em outros metabólitos menores (HUANG *et al.*, 2002). Características individuais e polimorfismos genéticos associados à NAT-2 correlacionam-se com fenótipos de acetilação lento, intermediário e rápido. Apesar de ainda ser controversa a relação entre essas características e a hepatotoxicidade da isoniazida, elas parecem estar envolvidas com um maior risco do acometimento hepático, sendo o mecanismo mais importante a acetilação lenta por promover maior acúmulo de monoacetil-hidrazida (OHNO *et al.*, 2000) (Figura 2).

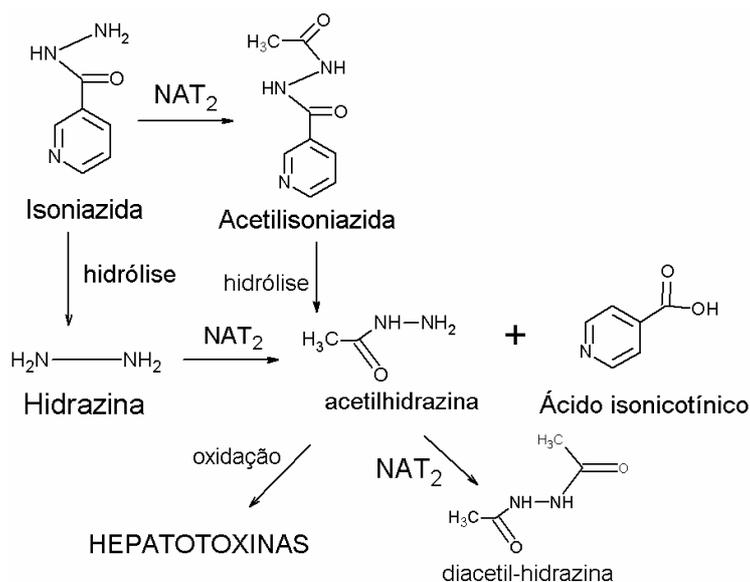


Figura 2 – Metabolismo da isoniazida

FONTE: Concepção da Autora

A freqüência da hepatite medicamentosa causada pela isoniazida depende da idade do paciente: em menores de 20 anos de idade é praticamente inexistente; atinge 0,3% dos indivíduos entre 20 e 34 anos; aumenta para 1,2% naqueles com 35 a 49 anos, chegando a 2,3%, nos maiores de 50 anos (KORENROMP *et al.*, 2003).

A pirazinamida pode exibir potencial efeito hepatotóxico, seja por efeito dose-dependente ou por idiosincrasia (SAUKKONEN *et al.*, 2006). Tal droga pode alterar os níveis de acetil desidrogenase nicotinamida, que pode resultar na formação de radicais livres. Além disso, pode induzir a reações de hipersensibilidade com eosinofilia e injúria hepática ou hepatite granulomatosa (KNOBEL *et al.*, 1997).

A maior parte dos estudos que define hepatotoxicidade engloba manifestações clínicas como náusea, vômitos, mal estar, anorexia, icterícia, dor no quadrante superior direito do abdome como sintomas sugestivos de hepatite (AGAL *et al.*, 2005; FERNÁNDEZ-VILLAR *et al.*, 2003; SHAKYA *et al.*, 2004; YIMER *et al.*, 2008). No entanto os estudos diferem quanto aos níveis de aminotransferases adotados para definir diagnóstico de hepatotoxicidade, variando de três a cinco vezes o limite superior da normalidade (MCNEILL *et al.*, 2008, PUKENYTE *et al.*, 2007; ROY *et al.*, 2001; van HEST *et al.*, 2004).

O aumento assintomático das aminotransferases pode ocorrer em mais de 20% dos pacientes durante os primeiros dois meses de tratamento, mas retorna aos valores normais com o prosseguimento da terapêutica (TOSI *et al.*, 2002).

Embora a dosagem sérica de alanina aminotransferase (ALT) tenha sido usada como biomarcador altamente sensível de hepatotoxicidade em alguns estudos clínicos, Ozer *et al.* (2008) demonstraram que aumentos da concentração dessa enzima podem não se correlacionar com achados histopatológicos de dano hepático. Por isso, propuseram que outros biomarcadores, tais como proteína F sérica, arginase I e alfa S-transferase glutatiônica, devem ser dosados por método de enzima imunoenensaio (ELISA) para complementar o diagnóstico, apesar do alto custo dessa rotina.

O risco de desenvolver disfunção hepática ou toxicidade associada à droga é três a cinco vezes maior entre pacientes com hepatite crônica viral ou infecção pelo HIV do que entre indivíduos não infectados (UNGO *et al.*, 1998).

Fatores de risco para hepatotoxicidade são descritos como sexo feminino, idade avançada, pobre estado nutricional, uso de álcool, forma clínica mais grave de tuberculose, uso de inapropriado de drogas, status de acetilação, infecção pelos vírus B e C da hepatite e infecção pelo HIV (YEW, LEUNG, 2006).

A epidemia do HIV causou grande impacto na prevalência mundial da tuberculose (NUNN *et al.*, 2007). A interação entre *Mycobacterium tuberculosis* e HIV resulta em progressão mais rápida da tuberculose e imunodepressão induzida pelo HIV, que podem causar diagnósticos mais difíceis nesses pacientes, devido à possibilidade da imunodeficiência causar modificações nos padrões clínicos e radiológicos, assim como diminuir a sensibilidade da microscopia do escarro (de COCK *et al.*, 1992).

A introdução da terapia antirretroviral combinada tem revolucionado o tratamento da infecção pelo HIV, diminuindo mortes e a ocorrência de infecção oportunista de 60% a 90% (BURMAN; JONES, 2001). Além disso, o risco de infecção por tuberculose foi minimizado por meio do

efetivo tratamento com tais drogas, mas é frequente o início da terapia antirretroviral em pacientes já em tratamento para tuberculose (BADRI *et al.*, 2002).

Existem complexas interações medicamentosas entre as rifamicinas e as duas maiores classes de drogas usadas no tratamento antirretroviral, que são os inibidores de protease (IP) e os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN), as quais junto com a classe dos inibidores da transcriptase reversa nucleosídeo (ITRN) compõem as três principais opções da terapia antirretroviral (MASQUELIER *et al.*, 2002).

A potente terapia antirretroviral frequentemente apresenta toxicidade como efeito indesejável (CARR, COOPER, 2000). O aumento da concentração das enzimas hepáticas associado ao uso dos ITRNN deve-se ao dano do DNA mitocondrial (BRINKMAN *et al.*, 1998), enquanto que os ITRN causam este efeito, algumas vezes, por meio de reações de hipersensibilidade (CATELLAN *et al.*, 1999). Os mecanismos pelo quais os inibidores de protease contribuem para a elevação das enzimas hepáticas ainda não foram completamente elucidados (WIT *et al.*, 2002).

Essas interações podem causar diminuição da concentração plasmática de alguns antirretrovirais, potencial perda da eficácia antiviral e acumulação de mutações de resistência (de REQUENA *et al.*, 2005).

As três complicações mais comumente associadas, advindas da coadministração das drogas antituberculose e dos agentes antirretrovirais são: a) indução das enzimas do complexo do citocromo P450 pela rifampicina que resulta em redução dos níveis de concentração dos ITRNN e particularmente dos IP; b) sobreposição das toxicidades de ambos os tratamentos que frequentemente culmina com a descontinuação da terapia e aumento da falta de aderência aos tratamentos; c) reconstituição imunológica (McLLERON *et al.*, 2007).

A recuperação imune associada com a instituição da terapia antirretroviral resulta em benefícios clínicos importantes, mas esta restauração da imunidade pode causar reações imunopatológicas e deterioração clínica, quando a terapia antirretroviral é iniciada em pacientes com tuberculose

(LAWN *et al.*, 2005). Essas reações denominadas síndrome da reconstituição imunoinflamatória ou síndrome da restauração imune (McLLERON *et al.*, 2007) usualmente ocorrem nos dois primeiros meses de tratamento com drogas antituberculose e se associam com contagens de linfócitos T CD4 menores que 200 linfócitos/mm³ (BREEN *et al.*, 2004).

Dado esses efeitos farmacológicos frequentes, além das reações tóxicas possíveis entre os tratamentos com drogas antituberculose e antirretrovirais, o conhecimento das interações prováveis e o mapeamento dos fatores de risco para hepatotoxicidade reveste-se de importância considerável. Além disso, este embasamento teórico servirá para otimizar a decisão na instituição do correto esquema terapêutico e o momento mais adequado para iniciá-lo, a fim de minimizar toxicidades e alcançar eficácia (SCHIFFER; STERLING, 2007).

3 PERGUNTA CONDUTORA

Quais os fatores de risco associados à hepatotoxicidade das drogas preconizadas para o tratamento da tuberculose nos indivíduos internados e coinfectedados pelo HIV?

4 HIPÓTESE

Existe uma relação entre alguns fatores de risco e o desenvolvimento de hepatotoxicidade nos pacientes internados, coinfectados pelo HIV quando em tratamento com as drogas antituberculose preconizadas.

5 OBJETIVOS

5.1 *Geral*

Identificar os fatores de risco para hepatotoxicidade em pacientes internados e coinfetados pelo HIV e em tratamento para tuberculose.

5.2 *Específicos*

Verificar a frequência de hepatotoxicidade das drogas preconizadas para o tratamento de tuberculose nos indivíduos coinfetados pelo HIV, com base nos critérios laboratoriais (concentrações séricas de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, gama-glutamilttransferase e bilirrubina).

Determinar a associação entre:

1. **fatores biológicos** (sexo, faixa etária e cor da pele auto-referida);
2. **comportamentais** (consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo e uso de drogas ilícitas);
3. **fatores relacionados à infecção pelo HIV/aids** (contagem das células T CD4+, carga viral do HIV, infecção associada por hepatite B ou C, terapia antirretroviral, início da terapia antirretroviral e presença de infecção oportunista);
4. **fator relacionado à tuberculose** (forma clínica) e
5. **fatores relacionados ao tratamento para tuberculose** (esquema de tratamento, uso de drogas hepatotóxicas, doença hepática prévia, conduta frente às reações adversas e desfecho) e hepatotoxicidade.

6 PACIENTES E MÉTODOS

O estudo teve desenho retrospectivo, analítico, tipo caso controle e realizado a partir das informações dos prontuários de pacientes internados em dois hospitais de referência para doenças infecciosas da cidade do Recife, Pernambuco: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) e Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (HUOC-UPE).

Os 156 pacientes incluídos tinham idade entre 17 e 65 anos, independente de gênero, com diagnóstico de infecção por HIV, referenciados para internação nos locais de estudo e submetidos a tratamento de tuberculose iniciado até 30 dias antes da admissão ou durante o internamento, no período de Janeiro de 2004 a Outubro de 2007. Também foram critérios de inclusão a existência de registro em prontuário de: resultados de dosagem de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, bilirrubinas, fosfatase alcalina ou gama-glutamiltransferase, esquema terapêutico para tratamento da tuberculose, período de início e drogas da terapia antirretroviral.

Houve necessidade de excluir um paciente por óbito, decorridas 24 horas do internamento.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo caso, constituído por 57 (36,5%) pacientes que desenvolveram hepatotoxicidade e grupo controle, composto por 99 (63,5%) pacientes que não apresentaram essa reação adversa.

Considerou-se hepatotoxicidade a presença de uma ou mais das seguintes alterações, entre quatro e 90 dias após o início do tratamento de tuberculose: a) presença de icterícia, associada ou não a sintomas sugestivos de hepatite, incluindo náusea, vômitos, anorexia, astenia, dor em quadrante abdominal superior direito; b) concentração de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) maior que três vezes o limite superior da

normalidade e c) bilirrubinemia total maior que duas vezes o limite superior da normalidade (AGAL *et al.*, 2005, MATOS, MARTINS, 2005).

6.1 *Definição e categorização das variáveis*

Os fatores de risco para hepatotoxicidade registrados em prontuário dos pacientes foram classificados como fatores biológicos, comportamentais, laboratoriais, fatores relacionados à infecção pelo HIV/AIDS, à tuberculose-doença e ao tratamento da tuberculose.

- Fatores biológicos
 - Gênero, categorizado como masculino e feminino;
 - Faixa etária, considerada como o intervalo de tempo entre a data de nascimento e a data do início do tratamento para tuberculose, foi categorizada como < 25 anos, 25 – 49 anos e 50 – 75 anos;
 - Cor da pele auto-referida, considerada como a cor verbalizada pelo paciente quando perguntado a respeito, sendo categorizada como branca, preta ou parda.
- Fatores comportamentais
 - Consumo de bebida alcoólica, categorizado como: sim ou não;
 - Tabagismo, categorizado como: sim ou não;
 - Uso de drogas ilícitas como: sim (maconha, *crack*, cocaína, solvente, outra) ou declarou não usar.
- Fatores relacionados à infecção pelo HIV/aids
 - Contagem de células T CD4, aferida até três meses antes ou depois do início do tratamento da tuberculose, foi categorizada como < 50 células/mm³, 50– 199 células/mm³, 200– 349 células/mm³, > 350 células/mm³. Para análise multivariada, consideraram-se as categorias: < 200 células/mm³ e ≥ 200 células/mm³;

- Carga viral do HIV, determinada até três meses antes ou depois do tratamento da tuberculose, foi categorizada como: < 400 cópias/mm³ (indetectável), 400 – 4.999 cópias/mm³, 5.000 – 49.999 cópias/mm³, 50.000 – 99.999 cópias/mm³, 100.000 – 449.000 cópias/mm³, >450.000 cópias/mm³. Na análise bivariada, consideraram-se as categorias: <100.000 cópias/mm³ e ≥100.000 cópias/mm³;
 - Concomitância de infecção por HIV e vírus das hepatites, categorizada como hepatite B quando positivos os marcadores sorológicos HBsAg ou Anti-HBc IgM e hepatite C, quando positivo o marcador anti-HCV;
 - Protocolo de terapia antirretroviral, categorizado segundo contivesse inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo (ITRNN), inibidor de protease (IP) ou não tivesse sido referida no prontuário;
 - Relação entre o início da terapia antirretroviral e o do tratamento da tuberculose, categorizada como antes do tratamento da tuberculose (cujo início antecedeu em até três meses o tratamento da tuberculose) e após início do tratamento para tuberculose (correspondendo ao período de até 30 dias);
 - Presença de infecção oportunista no início do tratamento da tuberculose, categorizada como sim ou não.
- Fator relacionado à tuberculose-doença
 - Forma clínica referida em prontuário, podendo ser: a) pulmonar, b) extra-pulmonar, c) pulmonar e extra-pulmonar ou d) tuberculose disseminada (WANG *et al.*, 2007);
 - Fatores relacionados ao tratamento para tuberculose
 - Esquema terapêutico, categorizado como esquema I, esquema II, esquema III e esquema IR;
 - Uso de drogas hepatotóxicas administradas durante o tratamento da tuberculose, incluindo benzodiazepínico/hipnótico/antidepressivo, fluconazol, sulfametoxazol-trimetoprim, sulfadiazina/clindamicina, ganciclovir, quinolona, outras, categorizado em sim ou não;

- Doença hepática prévia diagnosticada até três meses antes do início do tratamento com drogas antituberculose foi categorizada como esteatose hepática, cirrose viral ou alcoólica e doença hepática crônica mista;
 - Conduta frente às reações adversas ao tratamento da tuberculose foi categorizada como: manutenção do esquema de tratamento para tuberculose, suspensão do tratamento para tuberculose, mudança do esquema de tratamento e interrupção temporária do tratamento com retorno ao mesmo esquema após normalização do quadro clínico;
 - Desfecho do caso, categorizado como: alta, óbito ou transferência.
- Fatores laboratoriais
 - Resultados das dosagens de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total, fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase empregados para controle da função hepática durante o tratamento da tuberculose. Foram categorizados com base na relação entre a concentração e o limite superior de normalidade (LSN) como: maior que uma vez o LSN, entre uma e duas vezes o LSN, de duas a três vezes o LSN, mais de três vezes o LSN.

A variável dependente de interesse deste estudo foi a ocorrência de hepatotoxicidade categorizada como hepatite tóxica anictérica, hepatite tóxica icterícia e descompensação de doença hepática (presença de icterícia, coagulopatia ou encefalopatia em cirrose hepática pré-existente) (AGAL *et al.*, 2005).

Considerou-se também início da hepatotoxicidade como o intervalo de tempo em dias entre o início do tratamento da tuberculose e o diagnóstico dessa reação adversa. Ele foi categorizado como < 15 dias, 15 – 29 dias, 30 – 44 dias ou ≥ 45 dias.

6.2 *Coleta dos dados*

Obteve-se anuência da direção do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (Anexo A) e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (Anexo B) para consulta aos prontuários. Após aprovação do projeto de pesquisa pelos Comitês de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (Anexo C) e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (Anexo D), a pesquisadora manteve contato com os serviços de estatística médica dos hospitais.

Foram identificados os prontuários dos pacientes coinfectados por HIV e em tratamento para tuberculose em regime de internamento, no período em estudo. Os dados foram transcritos para um protocolo elaborado pela pesquisadora (Apêndice A).

6.3 *Análise estatística dos dados*

As informações contidas no protocolo de coleta de dados foram organizadas em banco de dados do programa EPI-INFO versão 6.04d, empregando-se dupla entrada dos dados com a sub-rotina *Validate*, para crítica das inconsistências e de erros de digitação.

A associação de cada variável com a presença de hepatotoxicidade foi avaliada empregando-se o teste de *Mann-Whitney* em nível de significância de 0,20 para rejeição da hipótese nula de ausência de associação entre as variáveis. A partir da identificação das variáveis independentes que na análise bivariada apresentaram associação com o desfecho, empregando o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 13.0, foi realizada análise multivariada por regressão logística múltipla. O modelo foi inicialmente saturado com a inclusão de todas as

variáveis. A retirada passo a passo de cada variável do modelo proposto foi testada e seu significado expresso pelo valor de p com teste de máxima verossimilhança. Nas análises com duas ou mais variáveis independentes, aquelas com mais de três categorias foram agrupadas para garantir maior estabilidade estatística dos resultados.

6.4 *Considerações éticas*

O projeto de pesquisa foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (registro nº CEP/CCS/UFPE 370/07) (Anexo C) e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (registro nº CEP/HUOC 146/2007) (Anexo D).

Foram obedecidos os preceitos éticos preconizados pelo Conselho Nacional de Saúde por meio da Resolução nº 196/96, assim como aqueles constantes da Declaração de Helsinque, ratificada em Hong-Kong em 2004, quanto aos direitos de sigilo de identificação dos pacientes. Como as informações foram obtidas de prontuário, excluído qualquer contato com o paciente, não foi necessário Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Referências

AGAL, S.; BAIJAL, R.; PRAMANIK, S.; PATEL, N.; GUPTA, P.; KAMANI, P.; *et al.* Monitoring and management of antituberculosis drug hepatotoxicity. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 20, p. 1745-1752, 2005.

AOUAM, K.; CHAABANE, A.; LOUSSAÏEF, C.; BEN ROMDHANE, F.; BOUUUGHATTAS, N. A.; CHAKROUN, M. Adverse effects of antitubercular drugs: epidemiology, mechanisms, and patient management. **Med Mal Infect**, v. 37, p. 253-261, 2007.

BADRI, M.; WILSON, D.; WOOD, R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. **Lancet**, v. 359, p. 2059-2064, 2002.

BLEIBEL, W.; KIM, S.; D'SILVA, K.; LEMMER, E. R. Drug-induced liver injury: review article. **Dig Dis Sci**, v. 52, p. 2463-2471, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Controle da Tuberculose**: uma proposta de integração ensino-serviço. 5nd ed. Rio de Janeiro: FUNASA/ CRPHF/ SBPT. 2002. 236p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**. Brasília: Ministério da Saúde. 2004.

BREEN, R. A. M.; SMITH, C. J.; BETTINSON, K.; *et al.* Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. **Thorax**, v. 59, p. 704-707, 2004.

BRINKMANN, K.; ter HOFSTED, H. J.; BURGER, D. M.; SMEITINK, J. A.; KOOPMANS, P. P. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. **AIDS**, v. 12, p. 1735-1744, 1998.

BURMAN, W. J.; JONES, B. E. Treatment of HIV- related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. **Am J Respir Crit Care Med**, v.164, p. 7-12, 2001.

CARR, A.; COOPER, D. A. Adverse effects of antiretroviral therapy. **Lancet**, v. 356, p. 1423-1430, 2000.

CATTELAN. A. M.; ERNE, E.; SALTINO, A.; *et al.* Severe hepatic failure related to nevirapine treatment. **Clin Infect Dis**, v. 29, p. 455-456, 1999.

COVIC, A.; GOLDAMITH, D.; SEGALL, L.; STOICESCU, C.; LUNGU, S.; VOLOVAT, C.; *et al.* Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 13, p. 924-929, 1998.

DALCOMO, M.; MELO, F. A.; PINTO, W. P. Il Consenso Brasileiro de Tuberculose. Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. Epidemiologia. **J Bras Pneumol**, v. 30, Suppl. I, p. S57-S86, 2004.

de COCK, K. M.; SORO, B.; COULÍBALY, I. M.; LUCAS, S. B. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. **JAMA**, v. 268, n. 12, p. 1581-1587, 1992.

de REQUENA, D. G.; BONORA, S.; GARAZZINO, S.; *et al.* Nevirapine plasma exposure affects both durability of viral suppression and selection of nevirapine primary resistance mutation in a clinical setting. **Anti-microb Agents Chemother**, v. 49, p. 3966-3969, 2005.

DEAN, G. L.; EDWARDS, S. G.; IVES, N. J.; MATTHEWS, G.; FOX, E. F.; NAVARATNE, L.; *et al.* Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 16, p. 75-83, 2002.

DINIZ, L. S.; *et al.* Efetividade do tratamento da tuberculose em 22 municípios de capitais brasileiras e Distrito Federal. **Bol Pneumol Sanit**, v. 11, n. 1, p. 5-14, 2003.

FERNÁNDEZ-VILLAR, A.; SOPEÑA, B.; FERNÁNDEZ-VILLAR, J.; VASQUEZ-GALLARDO, R.; ULLOA, F.; LEIRO, V.; *et al.* The influence of risk factors on

the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 8, n. 12, p. 1499-1505, 2004.

GHOLAMI, K.; KAMALI, E.; HAJIABDOLBACHI, M.; SHALVIRI, G. Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients. **Pharmacy Pract**, v. 4, p. 134-138, 2006.

GOLDEN, M. P.; VIKRAM, H. R. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. **Am Fam Physician**, v. 72, n. 9, p. 1761-1768, 2005.

HOLT, M. P.; JU, C. Mechanisms of drug-induced liver injury. **AAPS J**, v. 8, p. E48-E54, 2006.

HUANG, Y. S.; CHERN, H. D.; SU, W. J.; WU, J. C.; LAI, S. L.; YANG, S. Y.; *et al.* Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. **Hepatology**, v. 35, p. 883-889, 2002.

KAPLOWITZ, N. Drug-induced liver injury. **Clin Infect Dis**, v. 38, Suppl. 2, p. S44-S48, 2004.

KNOBEL, B.; BUYANOWSKY, G.; DAN, M.; ZAIDEL, L. Pyrazinamide-induced granulomatous hepatitis. **J Clin Gastroenterol**, v. 24, p. 264-266, 1997.

KORENROMP, E. L.; SCANO, F.; WILLIAMS, B. G.; DYE, C.; NUNN, P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. **Clin Infect Dis**, v. 37, p. 101-112, 2003.

MACKAY, I. R. Immunological perspectives on chronic hepatitis: virus infection, autoimmunity and xenobiotics. **Hepatogastroenterol**, v. 46, p. 3021-3033, 1999.

MARSHALL, B. G.; MITCHELL, D. M.; SHAW, R. J.; MARAIS, F.; WATKINS, R. M.; COKER, R. J. HIV and tuberculosis co-infection in an inner London hospital—a prospective anonymized seroprevalence study. **J Infect**, v. 38, n. 3, p. 162-166, 1999.

MARUZA, M.; XIMENES, R. A. A.; LACERDA, H. R. Treatment outcome and laboratory confirmation of tuberculosis diagnosis in patients with HIV/AIDS in Recife, Brazil. **J Bras Pneumol**, v. 34, n. 6, p. 394-403, 2008.

MASQUELIER, B.; BREILH, D.; NEAU, D.; *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lovinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 46, p. 2926-2932, 2002.

MATOS, L. C.; MARTINS, B. Hepatites tóxicas: revisão da literatura. **Med Inter**, v. 12, n. 4, p. 239-258, 2005.

McLLERON, H.; MEINTJES, G.; BURMAN, W. J.; MAARTENS, G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. **J Infect Dis**, v. 196, suppl. 1, p. S63-S75, 2007.

McNEILL, L.; ALEN, M.; ESTRADA, C.; COOK, P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. **Chest**, v. 123, p. 102-106, 2003.

MELO, F. A. F.; AFIUNE, J. B.; HIIJAR, M. A.; GOMES, M.; RODRIGUES, D. S. S.; KLATAU, G. B. Tuberculose. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. (ed.). **Tratado de infectologia**. 3. ed. cap. 70. São Paulo: Editora Atheneu. 2005. v. 1. p. 1139-1206.

MICHAEL, P.; *et al.* **Immune aspects of liver disease: lessons for the treatment of autoimmune and viral hepatitis**. 8th United European Gastroenterology Week, November 25-30, 2000. Medscape Conference Coverage.

NUNN, P.; REID, A.; de COCK, K. M. Tuberculosis and HIV infection: the global setting. **J Infect Dis**, v. 196, Suppl. 1, p. 5-14, 2007.

OHNO, M.; YAMAGUCHI, I.; YAMAMOTO, I.; FUKUDA, T.; YOKOTA, S.; MAEKURA, R.; *et al.* Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence

of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 4, n. 3, p. 256-261, 2000.

OZER, J.; RATNER, M.; SHAW, M.; BAILEY, W.; SCHOMAKER, S. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. **Toxicology**, v. 245, p. 194-205, 2008.

PUKENYTE, E.; LESCURE, E. X.; REY, D.; RABAUD, C.; HOEN, B.; CHAVANET, P.; *et al.* Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients an anti- tuberculosis treatment. **Inter J Tuberc Lung Dis**, v. 11, p. 78-44, 2007.

ROY, B.; CHOWDHURY, A.; KUNDU, S.; SANTRA, A.; DEY, B.; CHAKRABORTY, M.; *et al.* Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 “null” mutation. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 16, p. 1033-1037, 2001.

SÃO PAULO. Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **Guia para o diagnóstico, tratamento e prevenção da tuberculose**. Universidade de São Paulo. São Paulo. 2006. 54p.

SAUKKONEN, J. J.; COHN, D. L.; JASMER, R. M.; SCHENKER, S.; JEREB, J. A.; NOLAN, C. M.; *et al.* An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 174, p. 935-952, 2006.

SCHENKER, S.; *et al.* Drug disposition and hepatotoxicity in the elderly. **J Clin Gastroenterol**, v. 18, n. 3, p. 232-237, 1994.

SCHIFFER, J. T.; STERLING, T. R. Response to optimum time to initiate antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 46, n. 1, p. 122, 2007.

SHAKYA, R.; RAO, B. S.; SHRESTHA, B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. **Ann Pharmacother**, v. 38, p. 1074-1079, 2004.

SHARMA, S. K.; BALAMURUGAN, A.; SAHA, P. K.; PANDEY, R. M.; MEHRA, K. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, p. 916-919, 2002.

SIRINAK, C.; KITTIKRAISAK, W.; PINJEESEKIKUL, D.; CHARUSUNTONSRI, P.; LUANLOED, P.; SRISUWANVILAI, L. O.; *et al.* Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. **BMC Public Health**, v. 8, p. 245, 2008.

TAHAOGLU, K.; ATAÇ, G.; SEVIM, T.; TÖRÜN, T.; YAZICIOGLU, Ö.; HORZUM, G.; *et al.* The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. **Inter J Tuberc Lung Dis**, v. 5, p. 65-69, 2001.

TOSI, C. H.; NGANGRO, M. N.; DJIMADOUM, N.; RICHARD, V. Study of HIV seroprevalence in patients with pulmonary tuberculosis in 1999 in Chad. **Med Trop**, 62, n. 06, p. 627-633, 2002.

UNGO, J. R.; JONES, S.; ASHKIN, D.; HOLLENDER, E. S.; BERNSTEIN, D.; ALBANESE, A. P.; *et al.* Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 157, p. 1871-1876, 1998.

van HEST, R.; BAARS, H.; KIK, S.; van GERVEN, P.; TROMPENAARS, M. C.; KALISVAART, N.; *et al.* Hepatotoxicity of rifampin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment. **Clin Infect Dis**, v. 39, p. 488-4965, 2004.

WANG, J. Y.; HSUEH, P. R.; WANG, S. K.; JAN, I. S.; LEE, L. N.; LIAW, Y. S.; *et al.* Disseminated tuberculosis. A 10-year experience in a Medical Center. **Medicine**, v. 86, n. 1, p. 39-46, 2007.

WHO. World Health Organization. **Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents**: recommendations for a public health approach. 2006.

WILLIAM, L. Drug-induced hepatotoxicity. **N Engl J Med**, v. 333, p. 1119-1127, 1995.

WIT, F. W. N. M.; WEVERLING, G. J.; WEEL, J.; JURRIAANS, S.; LANGE, J. M. A. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. **J Infect Dis**, v. 186, p. 23-31, 2002.

YEE, D.; VALIQUETTE, C.; PELLETIER, M.; PARISIEN, J.; ROCHER, J.; MENZIES, D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 167, p. 1472-1477, 2003.

YEW, W. W.; LEUNG, C. C. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. **Respirol**, v. 11, p. 699-707, 2006.

YIMER, G.; ADERAYE, G.; AMOGNE, W.; MAKONNEN, E.; AKLILLU, E.; LINDQUIST, L.; *et al.* Anti-tuberculosis therapy-induced hepatotoxicity among Ethiopian HIV-positive and negative patients. **Plos One**, v. 3. n. 3, p. e1809, 2008.

7 Artigo - Hepatotoxicidade das drogas antituberculose em pacientes internados e coinfectados pelo HIV e tuberculose: fatores de risco, características clínicas e desfecho do tratamento

Hepatotoxicidade das drogas antituberculose em pacientes internados e coinfectados pelo HIV e tuberculose: fatores de risco, características clínicas e desfecho do tratamento

Maria de Fátima Silva de Lima ¹

Heloísa Ramos Lacerda de Melo ²

¹ - Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

² -Hospital Correa Picanço, Secretaria Estadual de Saúde, Recife, Pernambuco

Não há conflito de interesses

Esta pesquisa não contou com fontes de financiamento.

Endereço para Correspondência

Maria de Fátima Silva de Lima

Rua Compositor João Santiago, 80 – Curado

Jaboatão dos Guararapes – Pernambuco

CEP 54220-590

Fone: (81) 3255-1977

E-mail: fa.lima89@gmail.com

RESUMO

Introdução: O tratamento da tuberculose é complicado por dificuldades na aderência, interação e toxicidade das drogas. O risco de hepatotoxicidade associado às drogas antituberculose é três a cinco vezes maior entre pacientes com infecção pelo HIV, quando comparados aos não infectados. **Objetivo:** Determinar os fatores de risco para hepatotoxicidade em pacientes internados e coinfectados pelo HIV em tratamento para tuberculose. **Pacientes e métodos:** Foi realizado estudo retrospectivo, caso controle, incluindo 156 pacientes de dois hospitais universitários de Recife, entre Janeiro de 2004 e Outubro de 2007, divididos em 57 (36,5%) casos e 99 (63,5%) controles, adotando como critério presença ou ausência de hepatotoxicidade, diagnosticada com base em critérios clínicos e laboratoriais. Investigaram-se fatores biológicos, comportamentais e laboratoriais, relacionados à infecção pelo HIV/aids e ao tratamento antirretroviral e da tuberculose, assim como o desfecho. **Resultados:** Constatou-se que os casos mais frequentemente apresentavam infecção oportunista, história de doença hepática prévia, coinfeção pelo vírus da hepatite B ou C, maior carga viral e menor contagem de linfócitos TCD4+. Houve diferença significativa no desfecho, sendo mais frequente alta entre os controles (82%) e óbito entre os casos (33,9%) ($p=0,026$). Na análise multivariada, coinfeção pelo vírus da hepatite B ou C ($p=0,029$) e contagem de linfócitos TCD4+ ($p<0,001$) estiveram associadas à hepatotoxicidade. **Conclusão:** Entre pacientes internados e coinfectados pelo HIV em tratamento para tuberculose, a menor contagem de linfócitos TCD4+ e a coinfeção pelo vírus da hepatite B ou C devem ser interpretados como fatores de risco para hepatotoxicidade.

Palavras-chave: Toxicidade de drogas, Infecções por HIV/Tuberculose, Fatores de risco, Estudo de casos e controles.

ABSTRACT

Introduction: The treatment of tuberculosis is complicated by difficulties such as low adherence, drugs interaction and toxicity. The risk of hepatotoxicity associated to anti-tuberculosis drugs is three to five times greater among patients infected by HIV, when compared to those not infected. **Objective:** To determine risk factors for hepatotoxicity among patients infected with HIV and submitted to treatment for tuberculosis. **Patients and Methods:** According to a retrospective, case control study, 156 patients interned at two university hospitals at Recife, Pernambuco, Brazil, from January 2004 and October 2007, were divided into two groups: 57 (36.5 %) cases and 99 (63.5%) controls, according to the presence of hepatotoxicity, diagnosed by clinical and laboratorial criteria. Biological, behavioral and laboratory factors were investigated related to HIV/aids infection and to anti-retroviral and tuberculosis treatment, as well as to hospital denouement. **Results:** One has detected that cases more frequently presented opportunist infections, history of previous

hepatic diseases, co-infection with B or C hepatitis virus, major HIV viral load, and minor T CD4+ lymphocytes count. There was a significant difference on denouncement; discharge was more frequent among controls (82%) and deaths, among cases (33.9%) ($p=0.026$). Within multivariate analysis, co-infection with B or C hepatitis virus ($p=0.029$) and T CD4+ lymphocytes count ($p<0.001$) were associated to hepatotoxicity. **Conclusion:** Among patients co-infected with HIV submitted to tuberculosis treatment, minor T CD4+ lymphocytes count and co-infection with B or C hepatitis virus must be interpreted as risk factors to hepatotoxicity.

Key words: Toxicity to drugs, HIV / Tuberculosis Infections, Risk Factors, Case-control study.

Introdução

A tuberculose continua sendo um grande desafio para a saúde pública do Brasil e de todo o mundo¹. Vários fatores contribuem para o seu reaparecimento e a sua permanência até os dias atuais, principalmente nos países em desenvolvimento, tais como o aumento da pobreza, diminuição progressiva do investimento no setor de saúde e a pandemia do HIV².

Estimativas da OMS (Organização Mundial de Saúde) referem cerca de 100 milhões de pessoas infectadas a cada ano, com uma prevalência de quase dois milhões de doentes e mais de um terço da humanidade infectado pelo bacilo³. Desse universo, quase metade apresentará formas contagiantes, com três milhões de óbitos anuais⁴. Os países em desenvolvimento concentram 95% dos casos de tuberculose e 98% das mortes mundiais, sendo que 75% dos casos acometem a população economicamente ativa⁵.

Paralelo a esse contexto alarmante, encontra-se a interferência da infecção pelo HIV sobre a tuberculose, em que os portadores assintomáticos e aqueles com aids se infectam com muito mais facilidade que os não infectados por HIV^{2,6}.

A introdução da terapia antirretroviral combinada (TARV) tem revolucionado o tratamento da infecção pelo HIV, diminuindo mortes e a

ocorrência de infecção oportunista de 60% a 90%⁷. No entanto o uso de TARV em indivíduos em tratamento para tuberculose pode ser um desafio devido à possibilidade de potencialização de toxicidades, ocorrência de interações medicamentosas e de efeitos adversos⁴.

As três principais classes de drogas utilizadas na terapia antirretroviral combinada têm interação medicamentosa com a rifampicina, são os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, os não análogos de nucleosídeos e ainda os inibidores de protease. A relevância clínica desse fato reside na necessidade de frequentes trocas nos esquemas para tratamento dos pacientes internados e coinfetados pelo HIV⁸.

No controle da tuberculose, é fundamental o diagnóstico das formas de apresentação da doença, muitas vezes, atípicas, pouco bacilíferas e às vezes com germes resistentes, características essas mais frequentes em pacientes coinfetados pelo HIV⁹.

Todas as drogas preconizadas para tratamento da tuberculose são hepatotóxicas em potencial, destacando-se a rifampicina (R) e a isoniazida (I). A rifampicina isoladamente e nas doses usadas no tratamento para tuberculose, raramente provoca alterações hepáticas, mas, quando o faz, tem como manifestação clínica a colestase intra-hepática por competição com glicuroniltransferase¹⁰.

O efeito adverso mais importante da isoniazida é a toxicidade hepática e a hepatite medicamentosa potencialmente fatal¹¹, principalmente quando associada à rifampicina, que decorre de seus produtos de metabolização hepática, principalmente sob a forma de monocetil-hidrazida, derivada de um mecanismo de acetilação lenta¹². Tem-se investigado também a relação entre o polimorfismo genético e a toxicidade dessas drogas. Tal característica inclui genes do citocromo P 450 e da S-transferase glutatiônica, assim como do Complexo Maior de Histocompatibilidade II associado aos alelos HLA-DQ¹³. A hepatotoxicidade por hipersensibilidade às drogas antituberculose pode ser uma possibilidade em alguns casos, especialmente quando os pacientes apresentam concomitantemente quadro clínico como *rash* cutâneo, febre, artralgia e eosinofilia. Um perfil alterado de antioxidantes com

aumento da peroxidação sugere que a hepatotoxicidade induzida por rifampicina e isoniazida seja mediada por dano oxidativo¹⁴.

A freqüência da hepatite associada à isoniazida depende da idade: é praticamente inexistente nos menores de 20 anos de idade; 0,3% nos indivíduos entre 20 e 34 anos; 1,2% naqueles com 35 a 49 anos e 2,3% nos maiores de 50 anos¹⁵.

Outros fatores que predispõem à hepatotoxicidade associada à isoniazida incluem o abuso de bebidas alcoólicas, uso de drogas ilícitas e história de doença hepática prévia. A elevação assintomática das transferases hepáticas pode ocorrer em mais de 20% dos pacientes durante os primeiros dois meses de tratamento, retornando aos valores normais com o prosseguimento da terapêutica⁶.

Entre os coinfetados com o HIV os efeitos adversos revestem-se de grande importância, já que, ao existirem, determinam frequentes trocas de esquemas terapêuticos ou efeitos deletérios graves e potencialmente fatais¹⁶. Em virtude das características próprias dos coinfetados e dos efeitos colaterais resultantes do tratamento da tuberculose e da TARV, realizamos o presente estudo com o objetivo de identificar os fatores de risco para hepatotoxicidade em pacientes coinfetados pelo HIV, internados para tratamento da tuberculose.

Pacientes e Métodos

O estudo teve desenho retrospectivo, analítico tipo caso controle, com dados obtidos de prontuários e realizado em unidades de internação de dois hospitais de referência para doenças infecciosas da cidade do Recife, Pernambuco. Foram analisados 156 pacientes, sendo 50 (32,1%) procedentes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e 106 (67,9%), do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco.

Foram incluídos no estudo pacientes com idade entre 17 e 65 anos, com diagnóstico de infecção por HIV, internados nos locais de estudo e submetidos a tratamento de tuberculose iniciado até 30 dias antes da admissão ou durante o internamento, no período de Janeiro de 2004 a Outubro de 2007. Também foram critérios de inclusão a existência de registro em prontuário de: resultados de dosagem de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, bilirrubinas, fosfatase alcalina ou gama-glutamilttransferase durante o tratamento, esquema terapêutico para tratamento da tuberculose, período de início e tipo de esquema antirretroviral. Um paciente foi excluído por óbito ocorrido no período de 24 horas após o internamento.

Os 156 pacientes foram divididos em dois grupos: **grupo caso**, integrado por 57 (36,5%) pacientes que desenvolveram hepatotoxicidade e **grupo controle**, constituído por 99 (63,5%) pacientes que não apresentaram essa reação adversa. Considerou-se hepatotoxicidade a presença de uma ou mais das seguintes alterações, entre quatro e 90 dias após o início do tratamento de tuberculose: a) presença de icterícia, que podia estar associada a sintomas sugestivos de hepatite, incluindo náusea, vômitos, anorexia, astenia, dor em quadrante abdominal superior direito, b) concentração de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) maior que três vezes o limite superior da normalidade, c) bilirrubinemia total maior que duas vezes o limite superior da normalidade¹⁷.

Os fatores de risco para hepatotoxicidade foram classificados como fatores biológicos (gênero, faixa etária e cor da pele auto-referida) comportamentais (consumo de bebida alcoólica, tabagismo e uso de drogas ilícitas como maconha, *crack*, cocaína, solvente, outro), laboratoriais, relacionados à infecção pelo HIV/aids (contagem de células T CD4+, carga viral do HIV, concomitância de infecção por HIV e vírus de hepatite B ou C), ao tratamento antirretroviral (esquema de terapia antirretroviral constituído por inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo (ITRNN) ou inibidor de protease (IP); momento do início da terapia antirretroviral (antes, precedendo em até três meses a terapia da tuberculose, ou após, iniciado até 30 dias após o tratamento da tuberculose), presença de infecção oportunista ao início da

terapia com drogas antituberculose) e fatores relacionados à tuberculose-doença e ao seu tratamento.

A tuberculose estava classificada nos prontuários em relação à forma clínica como pulmonar, extra-pulmonar ou disseminada, esta última referindo-se aos quadros nos quais estavam envolvidos: corrente sanguínea, medula óssea, fígado ou dois ou mais sítios não contíguos¹⁸.

Dentre os fatores relacionados com o tratamento para tuberculose, a análise contemplou: presença de doença hepática prévia diagnosticada até três meses antes do início do tratamento com drogas antituberculose, número de outras drogas hepatotóxicas empregadas durante o tratamento da tuberculose, tais como: fluconazol, ganciclovir, quinolona, benzodiazepínico/hipnótico/antidepressivo, sulfametoaxol-trimetoprim, sulfadiazina ou clindamicina.

Foram analisadas as condutas frente às reações adversas ao tratamento da tuberculose, admitindo-se manutenção do esquema de tratamento para tuberculose, suspensão do tratamento para tuberculose, mudança do esquema de tratamento e interrupção temporária do tratamento com retorno ao mesmo esquema após normalização do quadro clínico, bem como o desfecho do caso, considerando alta ou óbito.

A variável dependente de interesse deste estudo foi a ocorrência de hepatotoxicidade categorizada como hepatite anictérica, hepatite icterícia, hepatite fulminante (tempo entre o desenvolvimento de icterícia à encefalopatia foi menor que 14 dias na ausência de doença hepática pré-existente), descompensação de doença hepática (presença de icterícia, coagulopatia ou encefalopatia em cirrose hepática pré-existente)¹⁷.

Considerou-se também início da hepatotoxicidade como o intervalo de tempo em dias entre o início do tratamento da tuberculose e o diagnóstico dessa reação adversa. Ele foi categorizado como: < 15 dias, 15-29 dias, 30-44 dias, > 45 dias.

Os dados foram organizados com o programa EPI-INFO versão 6.04d e analisados com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 13.0, empregando-se distribuição de freqüências, medidas de

resumo e de variabilidade da Estatística Descritiva. A associação de cada variável com a presença de hepatotoxicidade foi avaliada empregando-se o teste de Mann-Whitney, em nível de significância de 0,20 para rejeição da hipótese nula de ausência de associação entre as variáveis. A partir da identificação das variáveis independentes que na análise bivariada apresentaram associação com o desfecho, foi realizada análise multivariada por regressão logística múltipla. O modelo foi inicialmente saturado com a inclusão de todas as variáveis. A retirada passo a passo de cada variável do modelo proposto foi testada e seu significado expresso pelo valor de p com teste de máxima verossimilhança. Nas análises com duas ou mais variáveis independentes, aquelas com mais de três categorias foram agrupadas para garantir maior estabilidade estatística aos resultados.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (registro nº CEP/CCS/UFPE 370/07) e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (registro nº CEP/HUOC 146/2007).

Resultados

Dentre os 156 pacientes analisados, 57 desenvolveram hepatotoxicidade, correspondendo a 36,7%, os quais integraram o grupo caso, dos quais 42 (73,7%) tiveram hepatotoxicidade diagnosticada por critérios laboratoriais e 15 (26,3%) exclusivamente por critérios clínicos. Os parâmetros laboratoriais relativos à concentração média, mediana e variabilidade estão expressos no Quadro 1.

Parâmetros laboratoriais	Alanina aminotransferase (UI/L)	Aspartato aminotransferase (UI/L)	Bilirrubina total (mg/dL)
Número de pacientes	16	39	25
Média ± erro padrão da média	277,7 ± 27,4	353,4 ± 56,9	5,56 ± 0,75
Mediana	229,0	202,0	4,73
Mínimo	163,0	109,0	2,34
Máximo	522,0	1771,0	20,62

Quadro 1.1 – Parâmetros laboratoriais de 42 casos– Recife – Janeiro 2004-Outubro 2007

NOTA: Os pacientes podiam apresentar mais de um parâmetro bioquímico alterado

O efeito adverso mais frequentemente apresentou-se clinicamente como hepatite tóxica icterícia (31; 56,4%), com surgimento antes de 15 dias do início do tratamento para tuberculose (23; 63,9%). Uma vez diagnosticada a hepatotoxicidade, para 26 (46,4%) pacientes, houve a decisão de manter o esquema terapêutico e mais raramente o tratamento para tuberculose foi suspenso (7; 12,5%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos fatores relacionados à hepatotoxicidade dos 57 pacientes internados com aids e tuberculose – Recife – Janeiro 2004-Outubro 2007

Fatores relacionados à hepatotoxicidade	n	%
Apresentação clínica da hepatotoxicidade		
Tóxica icterícia	31	56,4
Tóxica anictérica	19	34,5
Descompensação de hepatopatia pré-existente	5	9,1
Surgimento da hepatotoxicidade após início das drogas antituberculose		
Antes de 15 dias	23	63,9
Entre 15 e 29 dias após	8	22,2
Entre 30 e 44 dias após	3	8,3
Após 45 dias ou mais	2	5,6
Decisão de tratamento após hepatotoxicidade		
Manutenção do esquema para tuberculose	26	46,4
Interrupção temporária do esquema para tuberculose	12	21,5
Mudança do esquema de tratamento para tuberculose	11	19,6
Suspensão do esquema para tuberculose	7	12,5

O grupo A caracterizou-se por pacientes com média de idade igual a $35,9 \pm 1,4$ anos, predomínio da faixa etária de 25 a 49 anos (75,4%), do gênero masculino (56,1%), com cor da pele parda (59,1%). No grupo B, a média de idade dos pacientes igualou-se a $38,4 \pm 0,9$ anos, sendo mais frequentes aqueles na faixa de 25 a 49 anos (85,8%), do gênero masculino (77,6%) e pardos (63,6%) (Tabela 2).

Quanto aos fatores comportamentais, no grupo A, o consumo de bebidas alcoólicas, o tabagismo e o uso de drogas ilícitas como maconha, *crack*, cocaína e solventes foram menos frequentes que no grupo B, mas essas diferenças não foram significantes. Comparando os casos aos controles no que se refere aos fatores relacionados à infecção por HIV/aids, constatou-se que mais frequentemente os casos tinham menor contagem de linfócitos T CD4+, maior carga viral, história de coinfeção pelo vírus B ou C da hepatite e iniciaram a terapia antirretroviral antes do tratamento para tuberculose, com discreto predomínio do uso de esquema com ITRNN. Dessas variáveis, casos e controles diferiram significativamente exclusivamente quanto à maior

freqüência de coinfeção por hepatite B ou C dentre os casos ($p < 0,001$), com um odds-ratio igual a 21,73 (IC95% 2,71 – 174,18) (Tabela 2).

Considerando os fatores relacionados à tuberculose-doença e ao seu tratamento, constatou-se maior freqüência das formas pulmonares da tuberculose entre os casos, mas a diferença não foi significativa ($p = 0,380$). No entanto identificaram-se diferenças significantes entre casos e controles relativas ao predomínio de história prévia de doença hepática, de infecção oportunista e maior mortalidade como desfecho do internamento em estudo dentre os casos.

Quanto aos esquemas terapêuticos para tuberculose, constatou-se que foi o esquema I (IRZ por seis meses) o mais frequentemente prescrito tanto para casos quanto para controles. No grupo caso, o segundo esquema mais frequente foi o I R (IRZE), diferente do grupo controle, no qual em segundo lugar esteve o esquema II (IRZ por nove meses). O esquema para hepatopatas (ISE) foi instituído exclusivamente para pacientes do grupo caso. Essa variável não foi submetida a teste estatístico pelo reduzido número de pacientes em cada categoria (Tabela 2).

Quanto ao desfecho do tratamento, considerando-se apenas alta e óbito, observou-se que a alta ocorreu entre 66,1% dos que desenvolveram hepatotoxicidade contra 82,1% dos que não apresentaram a hepatotoxicidade ($p = 0,026$). A ausência deste efeito colateral mostrou-se protetora para o óbito (OR=0,42 IC 0,20-0,91) (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos fatores relacionados à hepatotoxicidade dos 156 pacientes internados com aids e tuberculose, segundo grupos – Recife – Janeiro 2004-Outubro 2007

Fatores relacionados à hepatotoxicidade	Grupos de pacientes				OR	IC95%	Valor de p ⁴
	A (casos)		B (controles)				
	n	%	n	%			
Fatores biológicos							
Faixa etária (anos) (n; %)	57	100,0	99	100,0	0,63 ¹	0,22 – 1,83	0,783
< 25	7	12,3	6	6,1			
25 – 49	43	75,4	85	85,8			
50 – 75	7	12,3	8	8,1			
Gênero (n; %)	57	100,0	99	100,0	0,61	0,31 – 1,20	0,151
Masculino	32	56,1	67	67,6			
Feminino	25	43,9	32	32,4			
Etnia (n; %)	22	100,0	22	100,0	0,63 ²	0,10 - 4,22	0,828
Branca	6	27,3	6	27,3			
Negra	3	13,6	2	9,1			
Parda	13	59,1	14	63,6			
Fatores comportamentais							
Consumo de bebida alcoólica (n; %)	36	100,0	64	100,0	0,96	0,42 - 2,20	0,861
Sim	21	58,3	38	59,4			
Não	15	41,7	26	40,6			
Tabagismo (n; %)	35	100,0	66	100,0	0,55	0,24 - 1,30	0,125
Sim	12	34,3	32	48,5			
Não	23	65,7	34	51,5			
Uso de drogas ilícitas (n; %)	27	100,0	35	100,0	0,36	0,09 - 1,49	0,152
Sim	3	11,1	9	25,7			
Declarou não usar	24	88,9	26	74,3			

(continua)

Fatores relacionados à hepatotoxicidade	Grupos de pacientes				OR	IC95%	Valor de p ⁴
	A (casos)		B (controles)				
	n	%	n	%			
Fatores relacionados à infecção por HIV/aids							
Contagem de T CD4+ (células/mm ³) (n; %)	43	100,0	58	100,0	1,87	0,77 – 4,55	0,165
< 200	33	76,7	37	63,8			
≥ 200	10	23,3	21	36,2			
Carga viral (cópias/mm ³) (n; %)	38	100,0	57	100,0	0,70	0,31 - 1,60	0,634
< 100.000	18	47,4	32	56,1			
≥ 100.000	20	52,6	25	43,9			
Uso de terapia antirretroviral (n; %)	55	100,0	96	100,0	0,63	0,25 - 1,62	0,340
Não	7	12,7	18	18,8			
Sim	48	87,3	78	81,2			
Coinfecção por hepatite B ou C (n; %)	52	100,0	82	100,0	21,73	2,71 – 174,18	<0,001
Sim	11	21,2	1	1,2			
Não	41	78,8	81	98,8			
Início da terapia antirretroviral (n; %)	55	100,0	95	100,0	0,55	0,28 - 1,09	0,085
Antecedendo o tratamento da TB	28	50,9	62	65,3			
Com o tratamento da TB	27	49,1	33	34,7			
Esquema da terapia antirretroviral (n; %)	48	100,0	78	100,0	0,91	0,44 - 1,88	0,623
Com ITRNN	26	54,2	44	56,4			
Com IP	22	45,8	34	43,6			
Presença de infecção oportunista (n; %)	55	100,0	96	100,0	2,06	1,03 - 4,10	0,04
Sim	37	67,2	48	50,0			
Não	18	32,8	48	50,0			

(continua)

Fatores relacionados à hepatotoxicidade	Grupos de pacientes				OR	IC95%	Valor de p ⁴
	A (casos)		B (controles)				
	n	%	n	%			
Fatores relacionados à tuberculose-doença							
Forma clínica (n; %)	57	100,0	99	100,0	1,42	0,74 - 2,75	0,380
Pulmonar	28	49,1	40	40,4			
Extra-pulmonar	20	35,1	42	42,4			
Pulmonar e extra-pulmonar	4	7,0	9	9,1			
Disseminada	5	8,8	8	8,1			
Fatores relacionados ao tratamento para tuberculose							
Esquema terapêutico para tuberculose (n; %)	55	100,0	92	100,0	0,92 ³	0,37 – 2,29	0,674
Esquema I	39	70,9	70	76,1			
Esquema II	6	10,9	11	12,0			
Esquema III	-	-	3	3,2			
Esquema I R	7	12,7	8	8,7			
Esquema para hepatopatia	3	5,5	-	-			
História de doença hepática prévia (n; %)	56	100,0	90	100,0	0,08	0,02 - 0,39	<0,001
Não	44	78,6	88	97,8			
Sim	12	21,4	2	2,2			
Uso de drogas hepatotóxicas (n; %)	56	100,0	98	100,0	-	-	0,029
Não	0	-	6	6,1			
Sim	56	100,0	92	93,9			
Desfecho do caso (n; %)	56	100,0	95	100,0	0,42	0,20 - 0,91	0,026
Alta	37	66,1	78	82,1			
Óbito	19	33,9	17	17,9			

NOTA: ¹ – Odds Ratio calculado considerando <25 a 49 anos e ≥ 50 anos

² - Odds Ratio calculado considerando cor da pele auto-referida branca+parda e negra

³ - Odds Ratio calculado considerando esquema terapêutico para tuberculose esquema I + I R e esquemas II + III+esquema para hepatopatia

⁴ – Valores de p pelo teste de Mann-Whitney

Na regressão logística pelo método *backwards*, foram incluídas as variáveis gênero, contagem de T CD4+, coinfeção por hepatite B ou C, início da terapia antirretroviral, presença de infecção oportunista, história de doença hepática prévia, uso de drogas hepatotóxicas, por apresentarem na análise bivariada significância em nível menor ou igual a 0,20. Não foram incluídas as variáveis tabagismo e uso de drogas ilícitas por apresentarem percentual de perda de informação maior que 30%. Também não foi incluída no modelo a variável desfecho por ser consequência da hepatotoxicidade.

A partir da análise logística multivariada, comprovou-se que uma contagem de T CD4+ menor que 200 células/mm³ aumentou o risco de hepatotoxicidade em 1,233 vezes ($p < 0,001$) e a presença de coinfeção pelos vírus da hepatite B ou C aumentou em 18,187 vezes esse risco ($p = 0,029$), em pacientes soropositivos para HIV e em tratamento para tuberculose. As demais variáveis testadas perderam significância ao serem analisadas em conjunto, constituindo-se em fatores de confundimento para risco de hepatotoxicidade.

Discussão

Isoniazida, rifampicina e pirazinamida constituem os agentes terapêuticos principais e de sucesso para o tratamento da tuberculose devido à sua eficácia terapêutica e boa aceitação dos pacientes. Contudo a variedade dos efeitos adversos tem sido relatada. Toxicidade hepática é um dos efeitos mais comuns que leva a frequentes interrupções de tratamento¹⁹.

Neste estudo, 36,7% dos pacientes internados e coinfectados em tratamento de tuberculose apresentaram hepatotoxicidade, estimativa pouco maior que a apresentada em alguns estudos nos quais varia de 6% a 27,3%^{20,21}, embora esta possa chegar a 36%, como visto no Japão (36%) e na Índia (8-36%). As maiores incidências estão nos países asiáticos e isto pode ser resultado de susceptibilidade étnica, peculiaridades inerentes ao metabolismo das drogas ou presença de vários fatores de risco, como infecção pelo vírus da hepatite B ou má nutrição^{15,21}. No entanto é preciso ressaltar que

o percentual aqui apresentado refere-se a pacientes internados, o que pode ter contribuído para um valor maior do que o da população em geral.

No presente estudo, não se observou significância na relação entre a variável idade e ocorrência de hepatotoxicidade. Este achado pode ser decorrente do fato de mais de 85% dos casos apresentarem idade menor que 50 anos de idade. Estudo desenvolvido com o objetivo de comparar incidência e severidade de hepatotoxicidade relacionada a drogas antituberculose, em pacientes infectados e não infectados pelo vírus da hepatite B, comprovou que esse evento adverso foi mais frequente entre pacientes mais jovens e com hepatite B²². Pesquisa, envolvendo 346 pacientes em tratamento para tuberculose, identificou que a idade é um fator de risco independente para desenvolvimento de hepatotoxicidade²³, porém outros estudos demonstraram ausência de correlação entre idade e ocorrência de hepatotoxicidade^{24,25,26}.

Não houve diferença significativa entre casos e controles com relação ao gênero, tal como referido em pesquisa realizada na Índia²³. Também não se identificou associação entre cor da pele auto-referida e hepatotoxicidade nos pacientes do presente estudo, mas cabe ressaltar que, apesar de essa ter sido uma das variáveis com maior perda de informação, mesmo que houvesse associação, ela não poderia ser comparada aos estudos referidos na literatura consultada, porque no Brasil não se pode considerar etnia²⁷.

O consumo de bebida alcoólica é um fator de risco frequentemente referido para hepatotoxicidade^{23,24,28,29}, mas, no presente estudo, não se observou essa relação o que pode ter decorrido da falta de registro da informação nos prontuários pesquisados ou, porque, talvez nos coinfectados, este seja um fator de menor importância.

A história de doença hepática prévia e a presença de coinfeção por hepatite B ou C mostraram-se significantes na análise bivariada com valor de $p < 0,001$, porém na análise multivariada as únicas variáveis que exibiram significância foram coinfeção por hepatite B ou C e contagem de linfócitos T CD4+. Ungo *et al.*¹⁶ relataram que a infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) aumenta o risco de toxicidade hepática em pacientes tratados para tuberculose com isoniazida, pirazinamida e rifampicina. Outros estudos

também corroboram esse achado^{30,31}. Com relação à coinfeção pelo vírus da hepatite B (HBV), achados semelhantes são observados em estudos como o de Wong *et al.*²² que analisaram pacientes em tratamento para tuberculose e observaram que a presença do HBV foi fator de risco tanto na análise univariada ($p=0.011$), quanto na regressão múltipla logística ($p < 0.001$).

No entanto alguns trabalhos discordam dessa associação de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade, possivelmente por terem sido desenvolvidos com pequeno número de pacientes portadores do HBV ou do HCV^{32,33,34,35}.

A relação entre o decréscimo do status da imunidade representado pela contagem de linfócitos T CD4+ e a ocorrência de hepatotoxicidade é descrita em algumas pesquisas, o que poderia ser explicado em parte pela ocorrência de maior número de infecções oportunistas e, portanto, pelo consumo de maior número de drogas^{32,36,37,38}. Apesar disso, há trabalhos que, semelhante ao presente estudo, não confirmaram o papel das doenças oportunistas no desenvolvimento de maior hepatotoxicidade e seus autores atribuem esse risco a um fator imunológico desconhecido que estaria presente em indivíduos com baixos níveis de linfócitos T CD4+^{29,34}.

No que tange às drogas hepatotóxicas, todos os pacientes do grupo A e mais de 90 % dos pacientes do grupo B referiam seu uso, o que pode explicar a ausência de efeito relacionado à hepatotoxicidade no presente estudo e ao seu potencial fator de confundimento, o que foi comprovado na análise multivariada. Essa falta de associação coincidiu com o relatado nos estudos de Yee *et al.*²⁸, Yimer *et al.*³² e Koju *et al.*³⁹.

Quanto às formas clínicas de tuberculose, quase 50 % dos casos apresentou forma pulmonar contra 40% dos controles, embora esta diferença não tenha sido significativa. Em 2007, Kwon *et al.*³¹ também não encontraram diferença entre as formas clínicas e na relação entre o tipo de esquema terapêutico da tuberculose e aparecimento de hepatotoxicidade com valor de $p=0,692$.

Ressalta-se a ausência de análise com a variável carga viral, cuja perda de informação igualou-se a 39,1% dos pacientes neste estudo, demonstrando o inadequado preenchimento dos prontuários médicos.

O início da hepatotoxicidade aconteceu na maioria dos casos nos primeiros 15 dias após o início do tratamento com as drogas antituberculose, com mais de 80% dos casos ocorrendo até os 29 dias de tratamento, e com predomínio da hepatotoxicidade da forma ictérica, em 56,4% dos casos, achados que coincidem com os de McNeill *et al.*⁴⁰ e Shakya *et al.*⁴¹.

Mais de 60% dos casos tiveram o tratamento para tuberculose mantido ou o esquema foi interrompido temporariamente e reiniciando, paulatinamente, droga a droga, após resolução da hepatotoxicidade, com sucesso. Não há consenso quanto à conduta frente à hepatotoxicidade das drogas antituberculose nos coinfetados com HIV. A troca do esquema I (IRZ) não é recomendada de rotina, pois é o esquema mais potente e de menor duração adotado no Brasil. A reintrodução droga a droga (novo desafio) é prática também recomendada por Kwon *et al.*³¹ e Saukkonen *et al.*⁴² e muitos pacientes tolerarão o esquema sem trocas. No presente estudo, a frequência de trocas de esquemas foi de 17%, semelhante ao citado para não infectados pelo HIV⁴³.

Em relação à mortalidade, esta foi maior entre os pacientes que desenvolveram hepatotoxicidade do que entre os sem hepatotoxicidade, fazendo supor que a presença deste efeito colateral possa ter contribuído, de alguma forma, para o desfecho negativo. Assim, poderíamos supor que as condutas de manutenção e reintrodução do esquema possam ter sido deletérias ou, por outro lado, poder-se-ia argumentar que as dificuldades nas escolhas terapêuticas, frente às complicações geradas pela hepatotoxicidade em pacientes com contagem de linfócitos CD4+ abaixo de 200 células/mm³ podem ter sido o principal fator responsável pelo aumento da mortalidade.

Hepatotoxicidade relacionada à droga pode ser fatal se detectada tardiamente. O pronto reconhecimento das condições inerentes e dos fatores de risco é de significativa importância para a melhor assistência dos pacientes internados e coinfetados pelo HIV em tratamento para tuberculose.

Em relação ao alcoolismo, a partir do presente estudo, percebeu-se a necessidade de adoção de um critério objetivo para caracterização dos pacientes quanto ao consumo de bebidas alcoólicas, como os questionários CAGE, AUDIT ou o método de Widmark, considerando a alcoolemia calculada com base na ingesta do paciente⁴⁴.

Esse estudo tem várias limitações inerentes às análises retrospectivas. Como exemplo, cita-se a falta de informações dos prontuários comprometendo algumas análises importantes do estudo, como carga viral do HIV, peso corpóreo, etnia, tabagismo e uso de drogas ilícitas. A falta de uniformidade de diagnóstico para tuberculose nos dois diferentes serviços também foi um fator limitante. Apesar disso, tais limitações foram minimizadas por se tratar de uma população uniforme, atendida em dois hospitais universitários, com residência médica em infectologia, o que garantiu uma melhor qualidade das anotações nos prontuários e, finalmente, duas instituições onde os meios para o diagnóstico e tratamento são semelhantes.

Com base nos resultados, concluiu-se ter havido alta incidência de hepatotoxicidade nos pacientes internados e coinfectados por HIV em tratamento de tuberculose, com maior frequência da forma icterica e maior risco de óbito. Constatou-se que, nesses pacientes, a presença de coinfecção pelos vírus da hepatite B ou C e a contagem de T CD4+ menor que 200 células/mm³ atuaram como fatores de risco para hepatotoxicidade por drogas antituberculose.

Referências

1. Melo FAF, Afiune JB, Hijjar MA, Gomes M, Rodrigues DSS, Klatau GB. Tuberculose. In: Veronesi R, Focaccia R. (ed.). Tratado de infectologia. 3nd ed. cap. 70. São Paulo: Editora Atheneu. 2005;1:1139-1206.
2. Marshall BG, Mitchell DM, Shaw RJ, Marais F, Watkins RM, Coker RJ. HIV and tuberculosis co-infection in an inner London hospital- a prospective anonymized seroprevalence study. J Infect 1999;38(3):162-166.

3. Corbett EL *et al.* The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med.* 2003;163:1009-1021.
4. Diniz LS *et al.* Efetividade do tratamento da tuberculose em 22 municípios de capitais brasileiras e Distrito Federal. *Boletim de Pneumologia Sanitário* 2003;11(1):5-14.
5. São Paulo. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Guia para o diagnóstico, tratamento e prevenção da tuberculose. Universidade de São Paulo. São Paulo. 2006. 54p.
6. Tosi CH, Ngangro MN, Djimadoum N, Richard V. Study of HIV seroprevalence in patients with pulmonary tuberculosis in 1999 in Chad. *Med Trop* 2002;62(06):627-633.
7. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV- related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:7-12.
8. Ozick LA *et al.* Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin in inner-city AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 1995;90: 1878-1980.
9. Bai GH *et al.* Trend of anti-tuberculosis drug resistance in Korea, 1994-2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(5):571-576.
10. Erdil A, Kadayifci A, Ates Y, Bagci S, Uygun A, Dagalp K. Rifampicin test in the diagnosis of Gilbert's syndrome. *Int J Clin Pract* 2001;55:81-83.
11. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. A 7-year survey from a Public Health Tuberculosis Clinic. *JAMA* 1999;281:1014-1018.
12. Ohno M *et al.* Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(3):256-261.
13. Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirol* 2006;11:699-707.

14. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:819-850.
15. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis* 2003;37:101-112.
16. Ungo JR *et al.* Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1871-1876.
17. Agal S *et al.* Monitoring and management of antituberculosis drug hepatotoxicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1745-1752.
18. Wang JY *et al.* Disseminated tuberculosis. A 10-year experience in a Medical Center. *Medicine* 2007;86(1):39-46.
19. Omerod LP, Skimer C, Wales J. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax* 1996;51:111-113.
20. Dean GL *et al.* Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:75-83.
21. Huang YS *et al.* Polymorphism of the N-acetyltransferase-2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002;35:883-889.
22. Wong WM *et al.* Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2000;31:201-206.
23. Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra K. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:916-919.
24. WHO. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2006.

25. Anand A, Seth AK, Paul M. Risk factors of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *MJAFI* 2006;62:45-49.
26. Shakya R, Rao BS, Shrestha B. Evaluation of risk factors for antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Nepalese population. *Kathmandu Univ J Scien, Engin Technol.* 2006;II:1-8.
27. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil: 500 anos de povoamento. Rio de Janeiro: IBGE. 2000.
28. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien J, Rocher J, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1472-1477.
29. Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clin Infect Dis* 2004;38:65-72.
30. Fernández-Villar A *et al.* Isoniazid hepatotoxicity among drug users: the role of hepatitis C. *CID* 2003;36:293-298.
31. Kwon YS, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Hepatitis C virus infection and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest* 2007;131:803-808.
32. Yimer G *et al.* Anti-tuberculosis therapy-induced hepatotoxicity among Ethiopian HIV-positive and negative patients. *Plos One* 2008;3(3):e1809.
33. Sirinak C *et al.* Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. *BMC Public Health* 2008;8:245.
34. Pukenyte E *et al.* Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients an anti- tuberculosis treatment. *Inter J Tuberc Lung Dis* 2007;11:78-44.
35. Pan L, Jia Z, Chen L, Fu E, Li G. Effect of anti-tuberculosis therapy on liver function of pulmonary tuberculosis patients infected with hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2005;11:2518-2521.

36. WHO. World Health Organization. TB/HIV a Clinical Manual. 2004.
37. Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS. *Medicine* 2006. 2006:395-480.
38. Mahmood K *et al.* Hepatotoxicity with antituberculosis drugs: the risk factors. *Pak J Med Sci* 2007;23:33-38.
39. Koju D, Rao BS, Shrestha B, Shakya R, Makaju R. Occurrence of side effects from antituberculosis drugs in urban Nepalese population under dots treatment. *Kathmandu University Journal Science, Engineering and Technology*. 2005;1(1).
40. Mcneill L, Alen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest* 2003;123:102-106.
41. Shakya R, Rao BS, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. *Ann Pharmacother* 2004;38:1074-1079.
42. Saukkonen JJ *et al.* An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935-952.
43. Vieira, DEO, Gomes M. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol* 2008; 34(12):1049-1055.
44. Posey D, Mozayani A. The estimation of blood alcohol concentration. *Forensic Scien Med Pathol* 2007;3(1):33-39.

8 CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou alta incidência de hepatotoxicidade nos pacientes internados e coinfetados por HIV em tratamento de tuberculose, predominando a forma icterica e com maior risco de óbito. A indução dos mecanismos enzimáticos do citocromo P450 através das drogas de ambos os tratamentos, a sobreposição de toxicidade e a síndrome da reconstituição imunológica, que frequentemente ocorre com a instituição da terapia antirretroviral, são fatores que devem ser considerados e individualizados segundo as características clínicas e laboratoriais definidoras do estágio de imunocomprometimento, garantindo eficácia e menor morbi-mortalidade advindas da conduta clínica.

Com base nesses resultados, recomenda-se uma cuidadosa monitorização clínica e laboratorial para pacientes internados sob tratamento para tuberculose, particularmente aqueles que possuem coinfeção por HBV ou HCV e contagem de T CD4+ menor que 200 células/mm³, por serem fatores de risco para desenvolvimento de hepatotoxicidade às drogas antituberculose.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados apresentados nesse estudo reforçam a necessidade de manejo clínico adequado dos pacientes com HIV/aids, quando em tratamento para tuberculose, reconhecendo potenciais fatores de risco para eventos adversos a fim de oferecer terapêutica adequada e seguimento clínico de qualidade, desta forma minimizando desfechos desfavoráveis e melhorando a qualidade de vida destes pacientes.

Estudos clínicos prospectivos aleatorizados merecem ser realizados na intenção de caracterizar perfis de risco, padrões genéticos associados e mesmo características individuais para o desenvolvimento de hepatotoxicidade, desta forma permitindo a construção de protocolos de conduta clínica que contemplem o seguimento desses pacientes, desde o momento da instituição da terapia antirretroviral até o surgimento de infecções oportunistas e seus tratamentos.

10 APÊNDICE

10.1 *Ficha de coleta de dados***Hepatotoxicidade em pacientes coinfectados HIV/TB ativa**

Identificação do paciente
1. Nome: Registro:
2. Idade (anos): †
3. Hospital da coleta:
4 Data Admissão: ††
5 Diagnóstico (s) Admissão :
Fatores Biológicos
6 Gênero: (1) masculino (2) feminino
7 Faixa etária: (1) < 25 anos (2) 25-49 anos (3) 50-75 anos (4) > 75 anos
8. Peso: (1) < 35 Kg (2) 35-44 Kg (3) 45-54 Kg (4) 55-64 Kg (5) > 65 Kg
9. Cor auto-referida: (1) branca (2) negra (3) parda (4) Outras
Fatores Comportamentais
10 Uso do álcool: (1) sim (2) não
11 Tabagismo: (1) sim (2) não
12 Uso de drogas ilícitas: (1) maconha (2) crack (3) cocaína (4) cola (5) outros
Fatores relacionados à infecção HIV/AIDS
13. Contagem de células CD4: (1) < 50 células/mm ³ (2) 50-199 células/mm ³ (3) 200-349 células/mm ³ (4) > 350 células/mm ³
14. Carga viral do HIV (cópias/mm³): (1) < 50 ou < 400 (indetectável) (2) 400-4.999 (3) 5.000-49.999 (4) 50.000 – 99.999 (5) 100.000-449.000 (6) > 450.000
15. COINFEÇÃO HEPATITE B OU C: (1) SIM (2) NÃO
16. Terapia antirretroviral: (1) esquemas contendo IRTNN _____ (2) esquemas contendo IP _____
17. Início do antirretroviral: (1) antes do tratamento da tuberculose (2) depois do início da tuberculose _____
18. Presença de infecção oportunista: (1) sim _____ (2) Não

Fatores Relacionados à Tuberculose
19. Sítio da tuberculose: (1) pulmonar (2) extra-pulmonar _____ (3) pulmonar + extra-pulmonar _____ (4) tuberculose disseminada
20. Terapia para tuberculose: (1) esquema I (2) esquema II (3) esquema III (4) esquema IR
21. Surgimento da hepatotoxicidade: (1) <15 dias (2) 15-29 dias (3) 30-44 dias (4) > 45 dias
22. Adequação da dose das drogas preconizadas para o tratamento a tuberculose com o peso: (1) sim (2) não
Fatores Laboratoriais
23. Nível basal de ALT pré-tratamento para tuberculose em mUI/ml: (1) < LSN (2) 1-2 vezes LSN (3) 2-3 vezes LSN (4) > 3 vezes LSN
24. Nível basal de Bilirrubina total pré-tratamento com drogas antituberculose em mg/dL: (1) < limite superior (2) 1-2 vezes limite superior (3) 2-3 vezes limite superior (4) > 3 vezes limite superior
Fatores Clínicos
25. Categorização clínica da hepatotoxicidade: (1) hepatite anictérica (2) hepatite Ictérica (3) hepatite fulminante (4) coagulopatia e/ou encefalopatia (5) descompensação de doença hepática pré-existente
26. Presença de dislipidemia e/ou lipodistrofia: (1) sim (2) Não
27. Uso de outras drogas: (1) benzodiazepínicos/hipnóticos/antidepressivos (2) antilipemiantes (3) sulfametoxazol-trimetoprim (4) fluconazol (5) sulfadiazina/clinda (6) ganciclovir (7) quinolonas (8) outras _____
28. Doença hepática prévia: (1) esteatose hepática (2) esquistossomose hepatoesplênica (3) hepatite crônica B/C/criptogênica (4) cirrose viral ou alcoólica (5) doença hepática crônica mista
29. Conduta frente à hepatotoxicidade: (1) suspensão do tratamento (2) mudança do tratamento (3) interrupção temporária do tratamento (4) manutenção
Fatores Laboratoriais pós-hepatotoxicidade
30. Nível de ALT: _____
31. Nível de AST: _____
32. Nível de fosfatase alcalina: _____
33. Nível de gama-glutamiltransferase: _____
34. Nível de bilirrubina total: _____
Desfecho do caso
35. Desfecho do caso: (1) alta (2) óbito (3) transferência

11 ANEXOS

11.1 Carta de Anuência do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

CARTA DE ANUÊNCIA

Declaro, para os devidos fins, que concordo em participar do Projeto de Pesquisa intitulado **“Fatores de risco para hepatotoxicidade do tratamento para tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV”** sob a responsabilidade da Mestranda **Maria de Fátima Silva de Lima**, vinculada à Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, a ser desenvolvido nessa Instituição, utilizando os prontuários do arquivo deste hospital no período de execução previsto no referido projeto.

Assinatura do coordenador(a) do arquivo:

Lucia Romeiro Carfaxo
 Lucia Romeiro Carfaxo
 SIAPE 1131687
 108259 / SAME HC

Nome, por extenso, do coordenador(a) do arquivo:

Lucia Romeiro Carfaxo

Instituição: UFPE - HC

Matrícula: 1131687

Identidade: 1.381.690. SSPE

CPF: 299.999.014-68.

Fone(s) para contato: 21263579

E-mail:

Recin 20/11/2007

AK

11.2 Carta de Anuência do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco

CARTA DE ANUÊNCIA

Declaro, para os devidos fins, que concordo em participar do Projeto de Pesquisa intitulado “Fatores de risco para hepatotoxicidade do tratamento para tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV” sob a responsabilidade da Mestranda **Maria de Fátima Silva de Lima**, vinculada à Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, a ser desenvolvido nessa Instituição, utilizando os prontuários do arquivo deste hospital no período de execução previsto no referido projeto.

Assinatura do coordenador(a) do arquivo:


João Bosco da Silva
Gerente Divisão Arquivo Médico
Mat 00498/H/O/C/01PE

Nome, por extenso, do coordenador(a) do arquivo:

JOÃO BOSCO DA SILVA

Instituição: HOSPITAL OSWALDO CRUZ - UPE.

Matrícula: 00498-7

Identidade: 971.410 SSP/PE.

CPF: 128.009.614-49

Fone(s) para contato: 32728141 - 88913920

E-mail:


20/11/07

11.3 *Aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco*



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 004/2008 - CEP/CCS

Recife, 16 de janeiro de 2008

Registro do SISNEP FR – 165131

CAAE – 0363.0.172.000-07

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 370/07

Titulo: “Fatores de risco para hepatotoxicidade do tratamento para tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV”

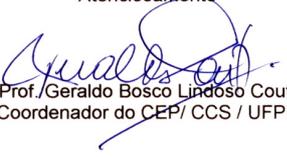
Pesquisador Responsável: Maria de Fátima Silva de Lima

Senhor Pesquisador:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 15 de janeiro de 2008.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa (31/03/2009).

Atenciosamente


Prof. /Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/ CCS / UFPE

A
Mestranda Maria de Fátima Silva de Lima
Mestrado em Medicina Tropical – CCS/UFPE

11.4 *Aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco*



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
Pavilhão Ovídio Montenegro – 1º andar
Rua Arnóbio Marques, 310 – Santo Amaro – 50100-130 – Recife-PE.
Fone: (81) 2101.1530 – Fone/Fax: (81) 2101.1536
E-mail: cephuoc@yahoo.com.br

Projeto CEP/HUOC 146/2007

Projeto: “Fatores de risco para hepatotoxicidade do tratamento para tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV”

Pesquisador Principal: Maria de Fátima Silva de Lima

Resultado:

- Projeto de pesquisa já aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, CEP/CCS/UFPE: nº 196/96 e APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, CEP/HUOC: nº146 – *Ad referendum*, em 14/01/2008, após cumprir todas as exigências.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
CEP/HUOC
Prof. Américo Gusmão Amorim
Vice-Coordenador

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](#)