

Efeitos adversos hepáticos durante o tratamento para tuberculose em hospital geral referência para Aids, RJ, Brasil

Hepatic adverse effects anti-tuberculosis treatment in a general hospital, Rio de Janeiro, Brasil

Cristiane G. Salles⁽¹⁾, Valéria M.C. Rezende⁽¹⁾,
Marcus B. Conde⁽¹⁾, Gilvan R. Muzy de Souza⁽¹⁾,
Neio L. Boechat⁽¹⁾, Afrânio L. Kritski⁽¹⁾

Resumo

Introdução: a frequência de efeitos adversos hepáticos e os fatores associados com a sua ocorrência em um hospital universitário referência para Aids e tuberculose não é completamente conhecida. **Métodos:** foi realizado um estudo tipo caso-controle com o objetivo de medir prevalência de efeitos hepáticos adversos (EAH) em pacientes sob tratamento medicamentoso anti-tuberculose (TB) e de fatores associados à sua ocorrência. **Resultados:** foram analisados 588 prontuários médicos de pacientes que fizeram uso de esquema anti-TB com isoniazida, rifampicina e pirazinamida, acrescido ou não de etambutol, atendidos no período de janeiro de 1994 a dezembro de 1995. EAH foi observado em 40 (6,8%) casos. Foram pareados 200 casos para o grupo controle. Na análise univariada dos grupos caso e controle não houve diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência de EAH e os seguintes parâmetros: a idade, gênero, esquema inicial de tratamento anti-TB, a história prévia de hepatopatia e/ou presença de alcoolismo. Entretanto, a ocorrência de EAH esteve significativamente associada a hospitalização no momento do diagnóstico da TB, a presença de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS), a forma disseminada da TB, a apresentação radiográfica atípica da TB pulmonar, a sorologia positiva para hepatite a vírus B e/ou C, e a evolução clínica desfavorável ao tratamento. Na análise multivariada, somente a hospitalização e o diagnóstico de SIDA permaneceram associados significativamente a EAH. **Conclusões:** em um Hospital Universitário, referência para AIDS e TB, a presença de Aids, de imagem radiológica de TB pulmonar atípica e a TB disseminada estão associados a uma maior taxa de EAH.

Abstract

Introdução: the frequency of hepatic adverse effects and factors associated with its occurrence in an University Hospital, reference for AIDS and tuberculosis (TB) is not completely known. **Methods:** a case-control study was conducted to assess the prevalence of hepatic adverse effects of patients using anti-TB treatment and the factors associated with its occurrence. **Results:** 588 medical charts of TB patients receiving anti-TB treatment with isoniazid, rifampin, pirazinamide, with or without ethambutol attended between January, 1994 and December, 1995 were analyzed. HAE was observed in 40 (6.8%) patients. Two-hundred patients were included as control group. Using univariate analysis to evaluate case and control groups no statistically difference was found between HAE and the following variables: age, gender, anti-TB treatment, liver disease in the past and/or alcohol abuse. However, HAE was significantly associated with hospitalization at the time that TB diagnosis was made, immunosuppression, disseminated TB, radiographic atypical presentation of pulmonary TB, seropositivity for B and C hepatitis and clinical unfavorable evolution. In multivariate analysis only hospitalization and Aids were associated to HAE. **Conclusion:** in a University Hospital, reference for TB and AIDS, the presence of Aids, radiographic atypical presentation of pulmonary TB and disseminated form of TB were associated with higher prevalence of HAE.

Descritores: tuberculose; infecção pelo HIV; efeitos adversos; hepatite; mortalidade.

Keywords: tuberculosis; HIV infection; adverse effects, hepatitis, mortality.

Introdução

A tuberculose (TB) continua representando um sério problema de saúde pública em nível mundial, sobretudo nos países em desenvolvimento. Apesar da eficácia comprovada dos antimicrobianos disponíveis, a hepatotoxicidade induzida pelos medicamentos considerados de primeira linha como a isoniazida (H), rifampicina (R) e pirazinamida (P), tem limitado seu uso em determinadas populações⁽¹⁾.

É estimado que 5% dos pacientes com TB atendidos em hospitais gerais venham a apresentar reação adversa grave aos medicamentos anti-TB⁽²⁾. Cerca de 4% e 18% dos pacientes em tratamento para TB necessitam modificar o seu esquema terapêutico devido à ocorrência de efeitos adversos, sendo a hepatotoxicidade é o mais freqüente⁽³⁾. Os mecanismos responsáveis pela ocorrência destes efeitos adversos ainda não estão totalmente esclarecidos⁽⁴⁻⁷⁾.

A co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, outras doenças sistêmicas graves, desnutrição, alcoolismo, alterações no metabolismo hepático de acetilação e estado de infecção pelo vírus da hepatite B e C têm sido incriminados como fatores preditores à ocorrência de efeitos adversos mais graves e ao desenvolvimento da hepatite medicamentosa⁽⁸⁾.

Nas últimas décadas, observou-se um aumento de toxicidade hepática entre os pacientes com TB infectados pelo HIV, principalmente na fase SIDA^(3,6,10-13).

Em países em desenvolvimento, nos grandes centros urbanos com elevada prevalência de co-infecção TB/HIV e baixa qualidade nas atividades de controle de tuberculose em hospitais, são escassos os estudos sobre a frequência de efeitos adversos hepáticos e os fatores associados à sua ocorrência⁽¹⁴⁾.

Em nosso meio, num estudo que analisou o relato de diversas instituições, entre pacientes infectados pelo HIV e submetidos ao tratamento anti-TB, a hepatite foi relatada em 2,8% a 26% dos casos, ocorrendo com maior frequência naqueles com baixo peso e na forma de tuberculose miliar grave⁽¹⁵⁾.

Em razão dos pacientes infectados pelo HIV utilizarem concomitantemente diversos medicamentos,

torna-se difícil estabelecer qual(is) o(s) medicamento(s) anti-TB é (são) o(s) responsável(is) pelo efeito adverso^(12,13). As outras causas de hepatite, como hepatite viral ou a hepatite granulomatosa, também são relatadas com maior frequência entre os pacientes com TB, na fase SIDA^(10,13,15,16).

Em função do exposto foi realizado um estudo caso-controle no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ), centro de referência para atendimento de pacientes com TB e/ou com SIDA/AIDS, com o objetivo de avaliar retrospectivamente a ocorrência das reações hepáticas indesejáveis/hepatotoxicidade e a evolução clínica dos pacientes infectados e não infectados pelo HIV, submetidos ao tratamento anti-TB padronizado pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Pacientes e métodos

Retrospectivamente foram analisados os prontuários médicos de pacientes submetidos ao tratamento anti-TB atendidos no período de 01 de janeiro de 1994 a 31 de dezembro de 1995, no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), centro de referência para atendimento de SIDA/AIDS.

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de certeza ou probabilidade de TB e tratados inicialmente com esquema contendo R, H e Z, acrescidos ou não de E, acompanhados até a alta, cura, abandono, óbito ou transferência.

Foram excluídos do estudo os pacientes que:

a) não utilizaram esquema RHZ ou RHZE; b) fizeram uso de esquema padronizado em dose inadequada para o peso; c) apresentaram diagnóstico de micobacteriose não tuberculosa; d) utilizaram tratamento anti-TB por período inferior a 30 dias; e) apresentaram icterícia antes do início do tratamento anti-TB e, f) nos seus prontuários médicos as informações foram consideradas insuficientes.

Definição de termos

a) Critério de TB: pacientes que receberam

(1) Divisão de Tisiologia e Pneumologia do Instituto de Doenças do Tórax (IDT) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Correspondência: Cristiane Gomes Salles

Unidade de Pesquisa em Tuberculose do Instituto de Doenças do Tórax - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Av. Brig. Trompowsky s/n - Ilha do Fundão, 4º andar. Rio de Janeiro, Brasil.

CEP: 21 941-590

Tel: 55 21 550 69 03; Email: upt@hucff.ufrj.br

Artigo recebido para publicação no dia 14/02/2002 e aceito no dia 20/10/2002, após revisão.

diagnóstico pelo médico assistente e foram notificados à Secretaria Municipal de Saúde da cidade do Rio de Janeiro. TB pulmonar referiu-se a doença restrita ao pulmão e TB extra-pulmonar quando foi citado apenas sítio extra-pulmonar. Foi considerada TB disseminada quando a doença pulmonar foi associada a pelo menos uma forma extra-pulmonar ou quando foi identificada doença simultaneamente em dois sítios extra-pulmonares. O critério de TB de probabilidade foi resultante da análise dos dados epidemiológicos, clínicos e radiológicos evolutivos, porém sem confirmação bacteriológica ou histopatológica posterior.

b) Esquemas de Tratamento: o tratamento preconizado para os casos novos de todas as formas de TB pulmonar e extrapulmonar, exceto a meningite, foi o esquema encurtado contendo R, H, Z com duração de seis meses: 2RHZ/4RH. Nos pacientes soropositivos HIV, era preconizado o esquema de 9 meses: 2RHZ/7RH. Nos casos de re-tratamento de recidivantes ou retorno após abandono foi indicado o esquema de primeira linha acrescido de E: 2RHZE/4RHE. Em todos os esquemas, a dose dos medicamentos utilizados foi adequada ao peso dos pacientes.

c) SIDA/AIDS: Os critérios diagnósticos utilizados foram os Critérios de OPAS/Caracas - 1989 ou os do *Center of Diseases Control*⁽¹⁸⁾ modificado, e o critério excepcional segundo o Ministério da Saúde⁽¹⁹⁾ de acordo com o caso.

d) Hepatotoxicidade: os critérios utilizados foram a presença de náuseas, vômitos e/ou icterícia surgidos após o início do tratamento anti-TB associadas às alterações laboratoriais, como o aumento mínimo de 3 vezes o valor normal, ou valores pré- tratamento quando disponíveis, das transaminases (TGO e TGP), além do aumento das bilirrubinas de no mínimo 2,5 vezes os valores de referência⁽¹⁾.

e) História de hepatopatia prévia: obtida através de relatos no prontuário médico quando presente. Incluiu o relato de hepatite e/ou icterícia no passado.

f) Hepatite viral: Pesquisa positiva de antígenos e/ou anticorpos no soro para os vírus da hepatite B e/ou C.

g) Alcoolismo: história de alcoolismo com ou sem referência a dose de álcool utilizada.

h) Co-morbidades: outras patologias como Diabetes Mellitus, insuficiência renal crônica, doenças colágeno-vasculares e neoplasias malignas eram computadas quando estavam citadas nos

prontuários.

i) Uso de drogas: todo o medicamento utilizado concomitante ao esquema anti-Tb quando citado.

j) Padrão Radiológico: foram anotadas as alterações radiológicas em parênquima pulmonar descritas por ocasião do diagnóstico de TB.

k) Prova de função hepática: valores considerados normais: TGO e TGP- até 40UI; bilirrubina total- até 1,0mg/dl; bilirrubina direta- até 0,3 mg/dl; fosfatase alcalina- até 350mg/d.

l) Considerado caso: paciente com TB que evoluiu com hepatotoxicidade.

m) Considerado controle: paciente com TB que, no mesmo período de estudo, não apresentou hepatotoxicidade até o final do tratamento antimicrobiano.

Análise dos Dados

A análise estatística das variáveis contínuas foi realizada como o teste t de Student ou Kruskal-Wallis e das variáveis categóricas o teste qui-quadrado ou o exato de Fisher de acordo com a situação. O intervalo de confiança estipulado foi o de 95% e foram consideradas as diferenças < 0,05 (provas bicaudais). As análises foram realizadas com o software estatístico Epi Info 6.04 (análise univariada) e o programa STATA for Windows 7.0 (análise multivariada).

Resultados

Durante o período do estudo, foram notificados ao Serviço de Epidemiologia do HUCFF da UFRJ 588 casos de TB que fizeram uso de RHZ com ou sem E. Entre eles, 298 casos de TB foram relatados em 1994 e 290 em 1995. Hepatotoxicidade foi observada em 6,8% (40/588) dos pacientes.

Dos 548 pacientes sem hepatotoxicidade (potenciais controles), excluímos 18 que utilizaram esquema RHZ acrescido ou não de etambutol por período inferior a 30 dias; 10 tratados ambulatorialmente fora do HUCFF; 5 sem informação apropriada nos prontuários médicos e, 2 portadores de micobacteriose não tuberculosa. Entre os 540 casos restantes, 200 deles foram alocados aleatoriamente como controles após pareamento pelo período do diagnóstico da TB, com tempo superior a 30 dias em relação ao paciente caso.

A distribuição dos pacientes de acordo com os dados demográficos e esquema utilizado pode ser vista na tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes em relação ao gênero, idade, esquema de tratamento e hospitalização de acordo com a ocorrência de hepatotoxicidade.

Variáveis	Grupo de Estudo		"Odds ratio" IC (95%)	Valor de P
	Casos (n=40)	Controles (n=200)		
GÊNERO				
Masculino	27	125	0,80	0,549
Feminino	13	75	0,36<OR<1,75	
IDADE				
Média em anos (+/-desvio padrão)	36,1 (+/-15,7)	37,6 (+/- 13,8)		0,248
ESQUEMA				
RHZ	38	196	2,58	0,262
RHZE	2	4	0,31<OR<17,45	

IC: intervalo de confiança.

A hepatotoxicidade ocorreu em 75% dos pacientes nas primeiras seis semanas de tratamento, com uma média 37,7 dias (SD +/- 44,2 dias). Os valores encontrados da transaminases (TGO e TGP), bilirrubina total, bilirrubina direta e fosfatase alcalina estão descritos na tabela 2.

Tabela 2 - Valores das provas de função hepática nos pacientes com hepatotoxicidade.

Prova	Valor médio	Valor máximo	Desvio padrão
TGP (n= 40)	182,9	600	+/- 158,3
TGO (n=40)	291	1360	+/- 335,8
Bb TOTAL (n=39)	5,5	25,0	+/- 5,0
Bb DIRETA (n=37)	3,6	17,0	+/- 3,7
FOSFATASE ALCALINA (n=33)	327	999	+/- 221,2

TGO : transaminase glutâmico oxaloacética; TGP : transaminase glutâmico-pirúvica; Bb : bilirrubina; N : valores normais; UI : unidades internacionais.

Em 35 casos (87,5%) foi necessária a suspensão do esquema anti-TB devido a hepatotoxicidade. No seguimento, o tempo médio sem tratamento foi de cinco dias (SD +/-7,5 dias), sendo que em 80% dos pacientes o tratamento foi suspenso por período superior a sete dias. Dos 35 pacientes que suspenderam o esquema, 23 (66%) iniciaram um esquema alternativo de tratamento; 9 (26%) reiniciaram o mesmo esquema (RHZ), e 3 (8%) evoluíram para o óbito. Após a suspensão do esquema RHZ, os esquemas alternativos mais utilizados foram E, S e etionamida (Et) (12 casos) e E, S, Et e Z (5 casos).

Entre os 32 pacientes que recomeçaram o tratamento anti-TB, em 3 (10%) casos ocorreu novamente hepatotoxicidade. Dois destes 3 pacientes reiniciaram o mesmo esquema (RHZ), porém o suspenderam em definitivo após o reaparecimento da icterícia, fazendo uso então de EE. O outro paciente fez uso de esquema RPEE, sem H, após a constatação, pela re-introdução, de que esta seria a droga responsabilizada pela hepatotoxicidade.

Na evolução do tratamento antimicrobiano anti-TB, entre os 35 pacientes que suspenderam o tratamento com esquema RHZ, 17 (48,5%) evoluíram para óbito (12 que usaram esquemas alternativos, três

que não utilizaram nenhum esquema e evoluíram para óbito rapidamente pela própria gravidade da apresentação, e dois casos em que o esquema RHZ havia sido reintroduzido), 10 para cura (sete que usaram esquemas alternativos e três que reintroduziram RHZ) e oito abandonaram o tratamento (quatro que usaram esquemas alternativos e quatro que usaram o mesmo esquema).

Entre os 17 casos que evoluíram para o óbito no grupo de hepatotoxicidade, a TB foi considerada a responsável em 4 (23,5%) casos.

Na tabela 3, observa-se que, além do paciente estar internado quando do diagnóstico da TB, a evolução desfavorável (óbito e abandono) esteve associada significativamente ao grupo de pacientes com hepatotoxicidade. A análise de cada forma clínica de TB isoladamente mostrou uma maior associação da forma disseminada da TB à hepatotoxicidade. Além disso, houve uma tendência dos pacientes com tratamento de prova para TB a apresentarem hepatotoxicidade.

A telerradiografia de tórax foi realizada em 91% (217/240) dos pacientes. Entre estes pacientes, anormalidade na telerradiografia do tórax foi identificada em 77% (184/240), sendo 75% no grupo controle (150/

200) e 85% (34/40) no grupo caso ($p > 0,05$). Entre as anormalidades observadas na telerradiografia de tórax, a presença de infiltrado pulmonar difuso e anormalidade no terço inferior do pulmão estiveram significativamente associadas à ocorrência de hepatotoxicidade. Entretanto, a presença de derrame pleural esteve significativamente associada a ausência de hepatotoxicidade.

Setenta e dois por cento (174/240) dos pacientes realizaram sorologia pelo método de ELISA para a detecção de anticorpos anti-HIV, sendo 68% (136/200) dos pacientes pertencentes ao grupo controle e 95% (38/40) ao grupo de pacientes que apresentaram hepatotoxicidade. O teste anti-HIV foi positivo em 38,7% (93/240) dos pacientes, com 67,5% (27/40) dos casos e 26% (66/200) dos controles ($p < 0,009$). Todos estes pacientes preenchem critérios para o diagnóstico de SIDA. Em 77 (97%) deles o diagnóstico de SIDA foi caracterizado pelo critério OPAS/Caracas. Em somente

dois pacientes, o diagnóstico de SIDA foi obtido pelo critério excepcional proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil.

A sorologia para hepatite vírus foi realizada em 31% (74/240) pacientes, sendo 25% (50/200) entre os controles e 60% (24/40) entre os casos ($P = 0,0004$). Entre os 124 pacientes que realizaram teste sorológico para hepatite B e/ou C, ela foi positiva em 50 (40%). Entre os 24 pacientes do grupo caso, 16 apresentaram sorologia positiva para hepatite C, oito para hepatite B e três para a dupla infecção. Entre os 50 pacientes do grupo controle, em 11 a sorologia foi positiva para hepatite C, em nove para hepatite B e em três para a hepatite B e C.

Na análise multivariada foram candidatas à seleção do modelo as seguintes variáveis: gênero, idade, hospitalização, TB disseminada e AIDS. As variáveis que continuaram associadas à hepatotoxicidade foram apenas a hospitalização e a AIDS.

Tabela 3 - Possíveis fatores associados a ocorrência de hepatotoxicidade

VARIÁVEIS	GRUPO DE ESTUDO		"ODDS RATIO" IC (95%)	Valor de P
	Casos (n°40)	Controles (n°200)		
Hepatopatia prévia Sim Não	4 36	20 180	1,00 0,27<OR<3,39	0,593
Alcoolismo Sim Não	4 36	29 171	0,66 0,18<OR<2,14	0,450
Doenças colágeno-vasculares Sim Não	2 38	9 191	1,12 0,00<OR<5,96	0,574
Diabetes <i>Mellitus</i> Sim Não	0 40	15 185	0,00 0,00<OR<1,67	0,059
Insuf renal crônica Sim Não	0 40	5 195	0,00 0,00<OR<6,05	0,398
Hepatite viral Sim Não	27 13	23 50	4,52 1,84<OR<11,26	0,0002
Aids/SIDA Sim Não	27 13	62 138	4,62 2,10<OR<10,28	0,000013
TB disseminada Sim Não	21 19	40 160	4,42 2,04<OR<9,63	0,00001*
Acometimento Pleural Sim Não	2 38	32 168	0,28 0,04<OR<1,27	0,069
Infiltrado pulmonar difuso Sim Não	11 29	29 121	2,00 (0,80<OR<4,93)	0,0974
Infiltrado de terço inferior Sim Não	10 24	21 129	2,56 (0,97<OR<6,67)	0,0306
Hospitalização* Sim Não	35 5	94 106	7,89 (2,78<OR<24,20)	0,0000287
Evolução Desfavorável** Sim Não	27 12	55 120	4,91 (2,19<OR<1,16)	0,000118

*: paciente estava internado quando o diagnóstico de TB foi efetuado.

** : evolução desfavorável = óbito e abandono do tratamento antimicrobiano

Discussão

No presente estudo foi observada uma elevada taxa (6,8%) de hepatotoxicidade associada ao uso dos medicamentos anti-TB em pacientes atendidos em hospital geral referência para AIDS e TB. Esta taxa foi superior aquela observada (0,3 a 4,0%) entre pacientes atendidos ambulatorialmente, infectados ou não pelo HIV^(1,2,20-23). Entretanto ela foi similar ao referido (4,0 a 8,1%) nos estudos que incluíram pacientes, infectados

pelo HIV ou com sorologia positiva para hepatite B e/ou C, atendidos em hospitais gerais^(10,15,24,25).

Recentemente, em nosso meio, já foi relatada menor taxa de efeitos adversos aos antimicrobianos anti-TB em pacientes infectados pelo HIV atendidos em hospital geral, com a adoção do esquema anti-retroviral de elevada eficácia (*highly active antiretroviral therapy-HAART*). Pois com estes esquemas, ocorreu uma mudança do perfil de pacientes infectados pelo HIV

atendidos nestes hospitais: a) aumento da sobrevida e b) menor prevalência de situações clínicas indicativas de fase avançada de imunossupressão^(10,15,24,25).

Em nosso estudo, a hepatotoxicidade ocorreu nas primeiras seis semanas de tratamento em 75% dos casos. Estes resultados são concordantes com a maioria dos relatos, pois a maioria das reações hepáticas ocorreu nas primeiras 12 a 16 semanas^(2,27,28).

Em nossa série, não foi encontrada uma associação significativa entre o gênero feminino ou idade avançada e a ocorrência de hepatotoxicidade. Estes resultados diferem da maioria dos autores^(2,10,29,16,22). Provavelmente, esta diferença decorre do fato de que no período em que os pacientes foram atendidos, era elevada a taxa de infecção pelo HIV (32,9%) e as proporções de pacientes do gênero feminino ou de idade avançada eram menores do que o relatado entre os casos de TB notificados à Secretaria Municipal de Saúde da cidade do Rio de Janeiro ou nas outras séries.

Do mesmo modo, não observamos associação significativa entre o relato de doença hepática prévia e alcoolismo como referido por vários autores^(16,22,29). Neste estudo retrospectivo, os pacientes não foram entrevistados de modo padronizado. Portanto, é de se supor que as informações sobre uso abusivo de álcool e/ou história de doença hepática prévia não tenham sido investigadas corretamente.

Em nossa casuística, observamos uma elevada proporção (35%) de pacientes com efeitos adversos hepáticos que tiveram seu esquema antimicrobiano substituído quando comparada ao referido (6%) por outros autores^(29,30). Provavelmente, esta conduta foi utilizada em razão do quadro clínico grave da maioria dos pacientes atendido num hospital geral de referência para AIDS e TB. Apesar disso, a taxa de mortalidade (42,5%; 17/40) encontrada neste estudo foi bem superior (6 a 12,8%) ao mencionado na literatura^(2,15,22,31,32). A mortalidade foi maior entre os pacientes que fizeram uso de esquema alternativo. Apesar da evolução desfavorável (óbito ou abandono) estar significativamente associada à ocorrência de hepatotoxicidade, outras condições clínicas que não a TB foram responsáveis pelo óbito em 77% dos casos, como citado em outras séries^(10,15,24).

A hepatotoxicidade parece ter ocorrido mais frequentemente entre pacientes imunodeprimidos, como referido pela maioria dos autores^(15,22,24,29,31). Ela esteve significativamente associada a pacientes que necessitaram hospitalização, condição clínica de SIDA, a forma disseminada da TB, ou a imagens na telerradiografia do tórax características de imunodepressão avançada (lesão bilateral reticular

intersticial ou localizada no terço inferior do pulmão).

Apesar do viés de seleção em nossa amostra, pois houve maior solicitação de teste sorológico para hepatite entre os pacientes incluídos no grupo caso, a presença de hepatite B e ou C manteve-se significativamente associada à evolução com efeitos adversos hepáticos. A elevada taxa de hepatite viral observada em nossa casuística foi similar a relatada na literatura^(25,33,34).

Na análise multivariada foram candidatas à seleção do modelo as seguintes variáveis: gênero, idade, hospitalização, TB disseminada e AIDS. As variáveis que continuaram associadas à hepatotoxicidade confirmaram a sua maior ocorrência nos pacientes imunodeprimidos: hospitalização quando do diagnóstico de TB e paciente na fase AIDS.

Concluindo, em nosso hospital foi observado:

- uma elevada taxa de hepatotoxicidade (6,8%);
- uma também alta taxa de mortalidade (42,5%) entre estes pacientes, principalmente naqueles que fizeram uso de esquemas alternativos não contendo R e H;
- a hepatotoxicidade ocorreu mais entre os pacientes que foram hospitalizados, com TB disseminada, com apresentação radiológicas atípica de TB e com diagnóstico de Aids/SIDA;
- pacientes com derrame pleural por TB tenderam a não evoluir com hepatotoxicidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. I Consenso Brasileiro de Tuberculose - 1997. J de Pneumol 1997; 23 (6): 279-346.
2. Costa P A; Pessoa C L; Behrsin R F; Silva Jr C T; Kritski A L; Teixeira L A C. Avaliação de efeito colateral aos tuberculostáticos em ambulatório de referência para tuberculose. J Pneumol 1998; 24 (1): S 155.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme. TB/HIV. A Clinical Manual. Genève, Switzerland, stabilimento tipográfico Ferrero s.r.l., 1996
4. Girling D J. Efectos adverso de los medicamentos antituberculosos. Boletin de la Unión International Contre la Tuberculosis 1984; 593: 153-64.
5. Kaplowitz, N. Drug-induced hepatotoxicity. Ann of Internal Med 1986; 104: 826-39.
6. Ozick L A; Jacob L; Comer G M; Lee T; Bem-Zvi J; Donelson S; Felton C P. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin in inner-city Aids patients. Am J Gastroenterol 1995; 90 (11): 1978-80.
7. Ungo J R; Ashink D; Hollender E S; Ryan S D; Bernstein D; Albanese A P; Pitchenick A E. Anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity: the possible role of hepatitis

- viruses. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153(4): A410.
8. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am. J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-74.
 9. Chaisson R E; Schechter G F; Thever C P; Rutherford F W; Echenberg D F; Hopewell P C. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1987; 136: 574-6.
 10. Chaisson R E; Slutkin G. Tuberculosis in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1989; 159 (1):96-100.
 11. Slutkin G; Schechter G F; Hopewell P C; The results of 9 month isoniazid-rifampin therapy for pulmonary tuberculosis under program conditions in San Francisco. *Am Rev Resp Dis* 1988;138: 1622-4.
 12. White D A & Gold J W M. Medical management of AIDS patients in: the Medical Clinics of North America. W B Saunders 1992; 76(1): 121-71.
 13. Ungo R J; Jones D; Ashkin D; Hollender E S; Berstein D; Albanese A P; Pitchenik A E. Anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1871-6.
 14. Soares ECC, Oliveira MFM, Dias SMO, Pio JE, Oliveira JR, Lauria LM, Cavalcante SC, Durovni B. Situação epidemiologia da tuberculose no município do Rio de Janeiro. revisão dos casos notificados 1995 a 2000. *Pulmão RJ* 2002; 11 (2): 57-63.
 15. Kritski AL, Lapa e Silva JR, Conde MB. Tuberculosis and HIV: Renewed Challenge. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 93(3): 417- 21.
 16. Garg S K; Dhand R; Malik S K; Kalra P H; Gupta V K; Shukla V K; Lal R. Single dose kinetics and isoniazid in wellnourished and malnourished patients of tuberculosis. *Intern J Clin Pharmacol Ther Tox* 1988; 26 (8): 417-20.
 17. Working Group on AIDS Case Definition. Pan American Health Organization/PAHO. Caracas, February 20-2, 1989.
 18. Centers for Disease Control and Prevention.1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morbidity Mortal Weekly Rep* 1992; 41 (RR-17): 1-18.
 19. Ministério da Saúde do Brasil. Revisão Nacional da definição dos casos de AIDS em adultos. Brasil, 1992.
 20. Baciewicz A M; Self T H; Bekemeyer W B. Update on rifampin drug interactions. *Arch Intern Med* 1987; 147: 556-8.
 21. Ormerod L P; Skinner C; Wales J. Hepatotoxicity of antituberculosis drug. Editorials. *Thorax* 1996; 51:11-3.
 22. Kritski AL, Conde MB, Muzy de Souza GR. Tuberculose. Do ambulatório à enfermaria. 2 Edição. Ed Atheneu 2000. 303 p.
 23. Fiúza de Melo, F AA; Cícolo, C R; Valery, M I. Hepatite relacionada a drogas anti-tuberculose em pacientes internados. Revisão de 23 casos. Secretaria de Saúde de São Paulo, Brasil, 1981. Mimeografado, 19pp.
 24. Small P M; Schechter G F; Goodman P C; Saude M A; Chaisson R E; Hopewell P C. Treatment of tuberculosis in patients with advance human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 289-94.
 25. Türktas H; Ünsal M; Tülek N; Örüç. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis. *Tuberc and Lung Dis* 1994; 75: 58-60.
 26. Kritski AL; Mello FCQ; Salles CLG; Gonçalves MLC; Anjos Filho L; Pedra A; Loredó C; Curtinhas K; Brito Z; Martins M; Pereira M; Conde MB;Muzy de Souza G. The impact of the activities of a hospital tuberculosis control program in Rio de Janeiro, Brazil. *Amer Crit Care Med* 2000; 161 (3): A 646.
 27. Combs D L, O'Brien R J, Geiter L J. USPHS Tuberculosis Short Course Chemotherapy Trial 21: Effectiveness Toxicity and Acceptability. *Ann Intern Med* 1990; 112: 397-06
 28. Gronhagen-Riska C; Hellstrom P E; Froseth B. Predisposing factors hepatitis induced by isoniazid-rifampin treatment of tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1978; 118: 461-6.
 29. Jones B E; Oyata M; Antoniskis D; Sian S; Wang F; Mercado AA; Davidson P T; Barnes P A. A prospective evaluation of antituberculosis therapy in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1499-02.
 30. Isselbacher K J; Brauwald E; Wilson J D; Martin J M; Fauci A S; Kasper D L. In: Harrison's. Principles of internal Medicine. Thirteen edition, New York: McGraw Hill; 1994. p1473-7.
 31. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária - CENEPI/FNS/ms. Plano Nacional de Controle da Tuberculose. Mimeografado, 47pp, 1998.
 32. Bethlem N; Bethlem E P; Muzy G R. In: Bethlem N, ed. Pneumologia, 4a edição. São Paulo. Editora Ateneu; 1996. p 421-30.
 33. Pande J N; Singh S P N; Khilnani G C; Tandon R K. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case -control study. *Thorax* 1996; 51: 132-6.
 34. Kumar A; Misra P K; Mehotra R A J; Govil Y C; Rana G S. Hepatotoxicity of rifampin and isoniazid. Is it all drug-induced hepatitis? *Am Rev Resp Dis* 1991; 143: 1350-2. ■