

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

**HEPATOTOXICIDADE AO ESQUEMA
RIFAMPICINA, ISONIAZIDA E PIRAZINAMIDA
NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE
EM PACIENTES COM E SEM A SÍNDROME DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ADQUIRIDA**

MARIA NATÁLIA SIMÃO SALDANHA DE MAGALHÃES COCA

Belo Horizonte

2009

MARIA NATÁLIA SIMÃO SALDANHA DE MAGALHÃES COCA

**HEPATOTOXICIDADE AO ESQUEMA
RIFAMPICINA, ISONIAZIDA E PIRAZINAMIDA
NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE
EM PACIENTES COM E SEM A SÍNDROME DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ADQUIRIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Lambertucci.

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Maurício de Figueiredo Antunes.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Professor Ronaldo Tadêu Pena

MAGNÍFICO REITOR

Professora Elisabeth Ribeiro da Silva

PRÓ-REITORA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Francisco José Penna

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Professor José Carlos Bruno da Silveira

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLINICA MÉDICA

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL

Professor Manoel Otávio da Costa Rocha - coordenador

Professor Vandack Alencar Nobre Jr. - subcoordenador

Professor Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Professor José Roberto Lambertucci

Professor Ricardo Amorim Correa

Jader Bernardo Campomizzi (Representante. Discente)

A João Vemba Coca
e aos meus estimados e queridos filhos,
pela graciosidade e ternura que sempre me inspiraram.

AGRADECIMENTOS

Ao professor José Roberto Lambertucci, mestre exemplar e amigo, pela dedicação, afecto, confiança, disponibilidade e apoio constante.

Ao professor Carlos Maurício Antunes, pelas valiosas sugestões e contribuições.

Ao professor Manoel Otávio da Costa Rocha, pela oportunidade desta formação ao aceitar-me como aluna do curso de pós-graduação em Ciências de Saúde: Infectologia e Medicina Tropical.

Ao Dr. Marcelo Silva de Oliveira, pela disponibilidade e preciosas informações que contrbuíram para este estudo.

Às colegas de pós-graduação, Luciana Silva, Izabela Voieta, Renata Ávila e Alba Otoni, pelo apoio e amizade durante o curso.

À estudante de iniciação científica, Andrea, pela coleta dos dados.

À Odília Vieira Lopes, minha amiga sempre presente, pelo impulso de enfrentar esta batalha longe de casa.

Aos meus pais, Joana Simão Isabel e Mateus Saldanha de Magalhães (*in memoriam*), por me terem colocado neste mundo.

Aos meus irmãos, Mateus, Mário, Isabel, Mariana e Joana, que sempre incentivaram e valorizaram minhas conquistas.

Ao Vemba Coca, meu companheiro, pelo estímulo, carinho e presença incondicional em todos os momentos.

Aos meus queridos filhos, que tanto sacrifiquei com a minha ausência, mas que sempre me apoiaram com muito carinho e amor.

RESUMO

Alguns estudos sugerem que a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) aumenta a frequência de hepatotoxicidade aos tuberculostáticos. Neste estudo, foram avaliados a prevalência e os fatores de risco para hepatotoxicidade aos tuberculostáticos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida) em infectados e não-infectados pelo HIV. Selecionaram-se 162 pacientes com tuberculose, na faixa etária de 18 a 80 anos e internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, 2005-2007. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o primeiro, com 30 infectados pelo HIV; e o segundo, com 132 controles. Trata-se de estudo caso-controle. Adotou-se três definições para hepatotoxicidade: a) hepatotoxicidade I: aumento de três vezes o valor inferior normal (VIN) da alanina-aminotransferase; b) hepatotoxicidade II: aumento de três vezes o valor superior normal (VSN) da alanina-aminotransferase; c) hepatotoxicidade III: aumento de três vezes o valor superior normal (VSN) da alanina-aminotransferase e duas vezes o valor superior normal da bilirrubina total. Os prontuários médicos foram recuperados no arquivo do hospital e as informações obtidas foram transferidas para banco de dados e analisados no programa estatístico SPSS 12.0. Nos grupos 1 e 2 a frequência de hepatotoxicidade I foi de 77 e 46%, respectivamente ($p < 0,01$). Na hepatotoxicidade II a frequência foi de 20 e 9,1%, respectivamente ($p = 0,107$). Na hepatotoxicidade III a frequência foi de 20 e 8,3%, respectivamente ($p = 0,09$). A hepatotoxicidade foi mais comum em homens dos dois grupos (77% no grupo 1 e 71% no grupo 2; $p > 0,05$). A média de idade foi semelhante para os dois grupos (36 anos no grupo 1 e 44 no grupo 2; $p > 0,05$). De 17 pacientes com hepatotoxicidade (definição III), três não apresentaram sintomas e o tratamento com tuberculostáticos foi mantido. Por outro lado, de 22 que interromperam o tratamento, oito (36,4%) não preenchem a definição de hepatotoxicidade III e tiveram o tratamento interrompido porque apresentavam sintomas atribuídos a outras causas que não a hepatite tóxica. Nos dois grupos o etilismo foi semelhante (68% no grupo 1 e 64% no grupo 2; $p > 0,05$) e associou-se à hepatotoxicidade apenas pela definição I. Em relação ao tempo de tratamento, até a ocorrência de hepatotoxicidade, a mediana foi de 14 dias no grupo 1 e de 11 dias no grupo 2 ($p > 0,05$). Não houve associação entre o uso de antirretrovirais e a hepatotoxicidade. Em resumo, na dependência da definição escolhida para hepatotoxicidade, a infecção pelo HIV em pacientes em tratamento da tuberculose pode ou não associar-se a ela. O alcoolismo foi um fator associado à hepatotoxicidade, nesses pacientes, independentemente de ele ser HIV positivo ou negativo. A mortalidade não foi mais frequente nos pacientes HIV positivos. Os sintomas clínicos no pós-tratamento nem sempre definem o diagnóstico de hepatotoxicidade e nem a presença de sintomas devem ser sempre atribuídos à hepatotoxicidade.

Palavras-chave: Hepatotoxicidade. Tuberculostáticos. Vírus da deficiência humana. Antirretrovirais. Hepatite e Tuberculose.

ABSTRACT

Previous studies suggest that human infection by HIV increases the frequency of hepatotoxicity to antituberculosis drugs. In this study, the prevalence and the risk factors for hepatotoxicity to rifampicin, isoniazid and pyrazinamide have been evaluated in HIV-infected and non-infected. 162 patients with tuberculosis have been selected, in the age range of 18 to 80 years, and admitted to the Hospital Eduardo de Menezes, in Belo Horizonte, 2005-2007. Patients were divided into two groups: 1) comprising 30 HIV-infected individuals; and 2) 132 controls. This is a case-control study. Three definitions for hepatotoxicity were used: a) hepatotoxicity I: a 3 times increase in the lower normal value (LNV) of alanine-aminotransferase; b) hepatotoxicity II: a 3 times increase in the normal superior value (NSV) of alanine-aminotransferase; c) hepatotoxicity III: a 3 times increase in the normal superior value (NSV) of alanine-aminotransferase and 2 times the normal superior value of total bilirubin. The medical records were retrieved from the hospital files and information was transferred to an electronic data bank and analyzed by SPSS 12.0. In groups I and II the frequency of hepatotoxicity I was 77% and 46%, respectively ($p < 0.01$). Using the hepatotoxicity II definition the frequency was 20% and 9.1%, respectively ($p = 0.107$). For hepatotoxicity III the frequency was 20% and 8.3%, respectively ($p = 0.09$). Hepatotoxicity was more frequent in men of both groups (77% in group 1 and 71% in group 2; $p > 0.05$). The mean age was similar for both groups (36 years in group 1 and 44 in group 2; $p > 0.05$). Of 17 patients with hepatotoxicity (definition III), 3 did not present symptoms and treatment with antituberculous drugs was continued. On the other hand, of 22 who suspended treatment, 8 (36.4%) did not fulfill the definition of hepatotoxicity III and treatment was interrupted because they presented symptoms attributed to causes other than toxic hepatitis. In the two groups, alcohol abuse was similar (68% in group 1 and 64% in group 2; $p > 0.05$) and was associated to hepatotoxicity only for definition I. In relation to the time until the development of hepatotoxicity (definition I), the median was 14 days in group 1 and of 11 days in group 2 ($p > 0.05$). There was no relation between hepatotoxicity and the use of antiretroviral drugs. In summary, the frequency of hepatotoxicity is depend on the definition. Alcohol use was a factor associated with hepatotoxicity independently of serological status for HIV. Mortality was not higher among HIV-infected individuals. The clinical symptoms in the post-treatment do not always define hepatotoxicity; the presence of symptoms can not always be attributed to the hepatotoxicity.

Keys words: Hepatotoxicity. Antituberculosis agents. Human immunodeficiente virus. Anti-retroviral drugs. Hepatitis. Tuberculosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura

FIGURA 1 Fluxograma do estudo.....	40
------------------------------------	----

Gráfico

GRÁFICO 1 Sobrevida (<i>Kaplan-Meier</i>) para o tempo até a ocorrência de hepatotoxicidade entre pacientes com tuberculose coinfetados pelo HIV e sem coinfecção internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162).....	49
--	----

Quadro

QUADRO 1 Relação dos pacientes com tuberculose coinfetados e sem coinfecção com valor de TGP pós-tratamento três vezes acima de 65 UI/L e BT acima de 2 mg/dL, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007.....	58
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 Comparação das informações sociodemográficas e do peso de 162 pacientes com tuberculose coinfectedados pelo HIV e sem coinfeção, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007.....	46
TABELA 2 Comparação dos fatores de risco para hepatotoxicidade por grupo de pacientes com tuberculose coinfectedados e sem coinfeção internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162).....	47
TABELA 3 Sítio de tuberculose entre pacientes HIV positivo e HIV negativo internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007.....	47
TABELA 4 Prevalência de hepatotoxicidade em pacientes com tuberculose coinfectedados pelo HIV e sem coinfeção internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162).....	48
TABELA 5 Comparação dos resultados dos exames pré e pós-tratamento em pacientes com tuberculose coinfectedados pelo HIV e sem coinfeção internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162).....	50
TABELA 6 Comparação das informações sociodemográficas e peso em pacientes com tuberculose coinfectedados pelo HIV, com e sem hepatotoxicidade, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=30).....	51
TABELA 7 Comparação de fatores associados à ocorrência de hepatotoxicidade em pacientes com tuberculose coinfectedados pelo HIV internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=30).....	51
TABELA 8 Modelo final de regressão logística considerando-se a hepatotoxicidade entre pacientes HIV positivo como variável resposta, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=30).....	52

TABELA 9 Comparação dos fatores de risco para hepatotoxicidade por ocorrência de hepatotoxicidade entre pacientes HIV negativo internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=132).....	53
TABELA 10 Modelo final de regressão logística considerando-se a hepatotoxicidade entre pacientes HIV negativo como variável resposta, internados no hospital Eduardo Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007(n=30).....	54
TABELA 11 Modelo final de regressão logística considerando-se a hepatotoxicidade entre pacientes HIV positivo e negativo como variável resposta, internados no Hospital Eduardo Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162).....	55
TABELA 12 TGP pós-tratamento com aumento de três vezes acima do valor máximo normal da alanina-aminotransferase (65 UI/L) em pacientes HIV positivo e HIV negativo internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007.....	56
TABELA 13 Comparação das informações sociodemográficas e peso em pacientes com tuberculose coinfectados pelo HIV e sem coinfeção, com e sem hepatotoxicidade, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162).....	56
TABELA 14 Comparação de fatores associados à ocorrência de hepatotoxicidade em pacientes com tuberculose coinfectados pelo HIV e sem coinfeção, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162).....	57
TABELA 15 TGP pós-tratamento três vezes acima do valor normal (65) e BT duas vezes acima do valor normal (1) entre os pacientes com tuberculose coinfectados pelo HIV e os sem coinfeção internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007.....	58
TABELA 16 Comparação das informações sociodemográficas e peso em pacientes com tuberculose, coinfectados pelo HIV e sem a coinfeção, com e sem hepatotoxicidade, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162).....	59

TABELA 17 Comparação de fatores associados à ocorrência de hepatotoxicidade em pacientes com tuberculose coinfetados pelo HIV e sem coinfecção internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162).....	60
TABELA 18 Comparação dos valores categorizados no TGO pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose coinfetados pelo HIV internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=30).....	84
TABELA 19 Comparação dos valores categorizados no TGP pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose coinfetados pelo HIV internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=30).....	84
TABELA 20 Comparação dos valores categorizados no FA pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose coinfetado pelo HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=27).....	85
TABELA 21 Comparação dos valores categorizados no GGT pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose coinfetados pelo HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007(n=22).....	85
TABELA 22 Comparação dos valores categorizados no BT pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose coinfetados pelo HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=21).....	85
TABELA 23 Comparação dos valores categorizados no TGO pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose sem infecção HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=132).....	86
TABELA 24 Comparação dos valores categorizados no TGP pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose sem infecção HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=132).....	86

TABELA 25 Comparação dos valores categorizados no FA pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose sem infecção HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período 2005 a 2007 (n=107).....	86
TABELA 26 Comparação dos valores categorizados no GGT pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose sem infecção HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=85).....	87
TABELA 27 Comparação dos valores categorizados no BT pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose sem infecção HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=124).....	87
TABELA 28 Comparação das informações sociodemográficas e peso por hepatotoxicidade, entre pacientes com tuberculose sem infecção HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil no período de 2005 a 2007 (n=132).....	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C.	Antes de Cristo
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BT	Bilirrubina total
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
CMV	Citomegalovírus
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fosfatase alcalina
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
FUNED	Fundação Ezequiel Dias
GGT	Gama-glutamil transferase
HbsAg	Antígeno de superfície de vírus da hepatite B
HEM	Hospital Eduardo Menezes
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
MEIA	Ensaio imunoenzimático de micropartículas
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NIH	<i>National Institute Health</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PAS	Ácido para-aminossalicílico
PNB	Ácido p-nitrobenzoico
RIP	Rifampicina, izoniazida e pirazinamida
RMAI	Risco médio anual de infecção
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SIDA	Síndrome da imunodeficiência humana
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde

TARV	Terapia antirretroviral
TB	Bacilo da tuberculose
TCH	Hidrazida do ácido tiofeno-2-carboxílico
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Alanina-aminotransferase
VHS	Velocidade de sedimentação da hemoglobina
VIP	Valor inferior normal
VSP	Valor superior normal
WHO	<i>World Healt Organization</i>

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1 A tuberculose através dos seus marcos históricos.....	21
2.2 Conceitos de tuberculose/HIV no mundo.....	22
2.2.1 Indicadores de frequência da tuberculose.....	24
2.3 Reações adversas aos tuberculostáticos.....	24
2.4 Tratamento contra tuberculose.....	26
2.4.1 Antibacilares do esquema I.....	26
2.5 Efeitos adversos de antituberculosos em pacientes infectados pelo HIV.....	32
3 OBJETIVOS.....	35
3.1 Objetivo geral.....	36
3.2 Objetivos específicos.....	36
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	37
4.1 Histórico do Hospital.....	38
4.2 Delineamento do estudo.....	38
4.3 Seleção dos pacientes e local de trabalho.....	38
4.4 Definição da hepatotoxicidade.....	39
4.5 Definição do abuso de alcoolismo.....	39
4.6 Coleta dos dados.....	39
4.7 Exames realizados.....	41
4.7.1 Sorologia para HIV.....	41
4.7.1.1 Elisa.....	41
4.7.1.2 <i>Western-blot</i>	42
4.7.1.3 Contagem de linfócitos CD4+, CD8+ e determinação da relação CD4+/CD8.....	42
4.7.2 Resultado de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR).....	42
4.7.3 Resultado de cultura para <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	42

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas.

4.7.4 Teste de derivado proteico purificado (PPD).....	43
4.8 Análise estatística.....	43
4.9 Aspecto ético.....	44
5 RESULTADOS.....	45
5.1 Dados sociodemográficos e peso dos pacientes.....	46
5.2 Distribuição da tuberculose (pulmonar ou extrapulmonar).....	47
5.3 Hepatotoxicidade I.....	48
5.4 Doenças associadas.....	49
5.5 Medicamentos potencialmente hepatotóxicos.....	49
5.6 Enzimas hepáticas antes e após o tratamento da tuberculose.....	50
5.7 Fatores associados à hepatotoxicidade entre os pacientes HIV+.....	51
5.8 Fatores associados à hepatotoxicidade entre os pacientes HIV-.....	52
5.9 Fatores associados à hepatotoxicidade entre os pacientes HIV+ e HIV-.....	54
5.10 Hepatotoxicidade II.....	55
5.11 Hepatotoxicidade III.....	57
5.11.1 Pacientes que tiveram hepatotoxicidade III.....	59
5.11.2 Interrupção do tratamento.....	60
6 DISCUSSÃO.....	62
7 CONCLUSÕES.....	67
8 PROPOSIÇÕES.....	69
REFERÊNCIAS.....	71
APÊNDICES E ANEXO.....	77

1 INTRODUÇÃO

No Brasil são notificados 85.000 casos de tuberculose e 30.000 casos de síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) por ano. A tuberculose é a doença oportunista mais comum no paciente infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); estudos pontuais têm também mostrado que é uma das principais causas associadas ao óbito nessa população.

Na África, a epidemia de tuberculose associada à infecção pelo HIV é a pior já enfrentada pelos serviços de saúde locais. O percentual de 29% da população mundial encontra-se infectado, sendo que 11% são africanos que respondem por 34% das mortes pela doença. As condições precárias dos laboratórios impedem a identificação de casos de resistência aos tuberculostáticos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que a incidência média de tuberculose nos países africanos dobrou de 149 para 343 por 100.000 habitantes nos anos 1990 e 2005, respectivamente (NUNN *et al.*, 2005; *WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO*, 1994).

A elevação das taxas de coinfeção pelo HIV e pelo bacilo da tuberculose (TB) sobrecarrega os serviços de saúde e impede a redução da incidência das duas infecções. O aumento da prevalência global do HIV teve sérias implicações para os programas de controle da tuberculose, particularmente em países com alta prevalência da doença. O HIV não só tem contribuído para o crescente número de casos de tuberculose como também tem sido um dos principais responsáveis pelo aumento da mortalidade entre os pacientes coinfectados (NUNN *et al.*, 2005).

No Brasil, a possibilidade de um indivíduo imunocompetente infectado pelo TB desenvolver a doença é de 10% ao longo da vida; no indivíduo infectado pelo HIV e sem intervenção terapêutica, essa probabilidade é de 10% ao ano. Do total de casos notificados de TB no país, 8,1 e 7,8% estavam também infectados pelo HIV nos anos de 2000 e 2001, respectivamente.

O tratamento da tuberculose na coinfeção HIV/TB é o mesmo recomendado para os indivíduos com tuberculose sem infecção pelo HIV, embora a taxa de falha terapêutica e de recorrência seja mais alta em pacientes coinfectados (NUNN *et al.*, 2005).

Em relação aos efeitos adversos, há controvérsias na literatura. Alguns estudos sugerem que a ocorrência de efeitos adversos graves seja igual nos grupos coinfetados e monoinfetados (CHAISSON *et al.*, 1996; EL-SADR *et al.*, 1998).

A reação adversa mais grave é a hepatite tóxica. A hepatotoxicidade dos medicamentos pode aparecer nas primeiras semanas de tratamento, quando se tem início a necrose hepática, que pode evoluir para encefalopatia hepática. É necessário fazer o diagnóstico diferencial com as hepatites virais (A, B, C, e D), alcoólica e com outros medicamentos (PINA *et al.*, 2000).

Os fármacos com mais probabilidade de causar hepatotoxicidade são: izonizida, rifampicina, rifabutina, pirazinamida, etionamida, protionamida, ácido para-aminossalicílico (PAS) e tiacetazona. A associação rifampicina, izoniazida e pirazinamida (RIP) apresenta mais riscos, particularmente nos doentes vulneráveis. Os fatores de risco são: idade avançada, desnutrição, etilismo crônico, hepatites virais B e C e o uso de antiretrovirais (ANDRADE *et al.*, 2004).

Nos casos de hepatotoxicidade grave, quando as transaminases elevam-se cinco vezes acima do valor normal, o tratamento com tuberculostáticos é interrompido durante uma semana e devem-se excluir as hepatites causadas por outras causas. Após a normalização das enzimas e regressão dos sintomas, reiniciam-se os tuberculostáticos gradualmente, observando-se os sintomas e o comportamento das enzimas hepáticas (ANDRADE *et al.*, 2004).

Quando do uso de RIP, esperam-se efeitos adversos (sem hepatopatia prévia) em 2,5 e 11,1% de pacientes tratados em ambulatório ou hospitalizados, respectivamente. No estudo de Picon *et al.* (2000), a taxa de mortalidade foi de 0,1 e 1,1% em pacientes de ambulatório e hospitalizados, respectivamente.

No presente trabalho, procurou-se avaliar a frequência e os fatores de risco para hepatotoxicidade em pacientes com tuberculose coinfetados pelo HIV comparados aos com tuberculose não-infetados pelo HIV.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A tuberculose através dos seus marcos históricos

A convivência do homem com o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) vem de longa data. Nos nossos mais antigos antepassados encontram-se vestígios da tuberculose. Foi no estudo das estruturas ósseas de nossos antepassados que se soube que a tuberculose atingiu o homem mesmo antes dele ter se organizado em estruturas sociais complexas como, por exemplo, no período neolítico. Verificou-se em vértebras humanas com idades variando entre 6.000 e 8.000 a.C., encontradas em poucas quantidades e em diversos lugares, comprovando sua antiguidade e universalidade (ALMEIDA, 1994; ARAÚJO, 1994; VALET, 1990).

Com a adoção da terapêutica antibacilar combinada, do tratamento ambulatorio e dos esquemas de curta duração, que foram implementados nas décadas de 50, 60 e 70 (século XX), respectivamente, parecia que o problema mundial da tuberculose estava em vias de resolução, com os países mais desenvolvidos registrando incidências cada vez mais baixas da doença (HERZOG, 1998; ROSSAN *et al.*, 1995).

Em 1985, porém, nos Estados Unidos da América (EUA), verificou-se um acontecimento que ficou como um marco na história da tuberculose: aquele país, que tinha perspectivado a erradicação da tuberculose no espaço de 25 anos, viu a sua curva de incidência de novos casos inverter-se e cedo se constatou que a principal razão era a recém-chegada epidemia pelo HIV. Com a SIDA, verificaram-se aumentos na incidência da tuberculose em praticamente todos os países do mundo, incluindo os desenvolvidos, levando a OMS a declarar, em 1993, a tuberculose como uma emergência global (CAUTHEN *et al.*, 1996; MONTEIRO, 1991; STEAD, 1997).

A vitória contra essa temível doença requer, sobretudo, política e estratégia adequadas a cada país e uma organização que a suporte. Mesmo assim, a vitória final sobre esse flagelo dependerá da erradicação da pobreza, do analfabetismo e do subdesenvolvimento (STEAD, 1997).

2.2 Conceitos de tuberculose/HIV no mundo

Estima-se que 1,7 bilhão de pessoas (30% da população mundial) esteja infectado pelo *Mycobacterium tuberculosis* em todo o mundo (JBP, 1996). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), foram registrados mais de 30 milhões de indivíduos HIV positivo desde a identificação do primeiro caso de infecção por esse vírus. Destes, aproximadamente 10,8 milhões apresentavam coinfeção pelo MTB.

A coinfeção MTB/HIV parece ser responsável pelo aumento na incidência de tuberculose (TB) em várias partes do mundo. Nos países subdesenvolvidos, a TB é geralmente notificada como uma das mais frequentes infecções oportunistas associadas à infecção pelo HIV. Além disso, mais da metade dos casos de SIDA na África, na Índia e na Tailândia está associada à TB. Em função do exposto, fica claro que a pesquisa da coinfeção pelo HIV deve fazer parte da investigação diagnóstica de pacientes com tuberculose (AARON *et al.*, 2004; CAUTHEN *et al.*, 1996).

Na região Sudeste do Brasil, a infecção pelo HIV é identificada em 10 a 15% dos pacientes com TB atendidos nos postos de saúde e em 25 a 30% daqueles atendidos em unidades hospitalares. O risco médio anual de infecção (RMAI) nos países desenvolvidos encontra-se em torno de 0,1%. Atualmente, o RMAI pelo MTB na população geral do Brasil é estimado em 1%. O diagnóstico da coinfeção é de muita importância, em função de vários aspectos ligados à interação entre o vírus da SIDA e o MTB. Já foi demonstrado que pacientes com imunossupressão avançada causada pelo HIV têm apresentação clínico-radiológica da TB modificada e que a reconstituição imunológica após o uso de terapia antirretroviral eficaz pode determinar reações paradoxais. Além disso, a TB interfere no prognóstico da infecção pelo HIV e existe mútua interação entre os medicamentos antiTB e a terapia antirretroviral (inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa e inibidores da transcriptase). O mais elevado RMAI é o da região correspondente à África subsaariana, que varia de 1,5 a 2,5% (KRITSKI; CONDE; SOUSA, 2005).

Na África subsaariana, a tuberculose voltou a ficar fora de controle e, em conjugação com a epidemia do HIV, há convergência das duas doenças, que se fomentam mutuamente. Sem o devido tratamento, 90% das pessoas com HIV morrem meses depois de terem contraído

a tuberculose (www.bbc.co.uk/portuguese/africa/story, 2007). Estudos realizados na Espanha, EUA, Itália, Ruanda e Zaire demonstraram que portadores de tuberculose que eram igualmente infectados pelo HIV tinham 30 a 50 vezes mais probabilidade de desenvolver tuberculose ativa do que os HIV negativo (www.bbc.co.uk/portuguese/africa/story, 2007).

O HIV eleva em 50 vezes o risco de uma pessoa que tem a bactéria da tuberculose desenvolver a doença. Nos países africanos gravemente atingidos pela SIDA, os casos de tuberculose triplicaram na última década (JORNAL ESTADO DE MINAS, 2008). Na África, são necessárias medidas excepcionais. É o único continente onde o número de casos continua a aumentar, juntamente com a epidemia do HIV/SIDA (www.bbc.co.uk/portuguese/africa/story, 2007).

Ao contrário do otimismo que se teve em décadas anteriores, a TB no mundo não está a ser controlada, tendo sua incidência aumentado 20% na última década. De forma que a OMS declarou como um fato sem precedentes a TB como uma “emergência” sanitária mundial (STYBLO, 1986a; 1986b).

Com base nas taxas padronizadas dos países que forneceram informação estatística consistente, pode-se observar a evolução das cinco regiões da OMS desde 1981 a 1997 (WHO, 1999):

- **África subsaariana:** Angola, Botswana, Costa do Marfim, Gabão, Guiné-Bissau, Quênia, Lesoto, Malawi, Moçambique, Namíbia, Tanzânia, Uganda e Zâmbia. Esse grupo apresentou incidência estabilizada até 1988, seguindo-se aumento de 10% ao ano.
- **América Latina:** Argentina, Brasil, República Dominicana, Equador, El Salvador, Honduras, México, Nicarágua, Paraguai e Venezuela. Tendência consistente a declínio de 2% ao ano.
- **Região da Europa Ocidental:** a tendência é de decréscimo médio de 4% ao ano.
- **Região Leste da Europa:** a tendência era de declínio de 4% ao ano até 1990, mas desde 1992 registrou-se aumento sustentado de 10% ao ano.
- **Ásia:** com tendência a aumento consistente de 1 a 2% ao ano.

2.2.1 Indicadores de frequência da tuberculose

As medidas de frequência da TB baseiam-se nos conceitos de prevalência e de incidência. A prevalência é o número dos casos existentes numa determinada população, num período especificado de tempo. A incidência é o número de novos casos identificados num dado período de tempo e numa população especificada (DYE *et al.*, 1999).

A determinação da eficácia, eficiência e tolerabilidade de um esquema de antimicrobianos para o tratamento da tuberculose (tuberculostáticos) sempre foi uma preocupação dos programas de controle da tuberculose antes de recomendá-lo como esquema-padrão. Dessa forma, na busca pelo melhor resultado com o mínimo risco para o paciente, determinada associação deve ser submetida a testes antes de ser indicada em grande escala (PESSAYRE *et al.*, 1977).

2.3 Reações adversas aos tuberculostáticos

Segundo as “Directrizes Brasileiras para Tuberculose”, os fatores relacionados às reações adversas aos tuberculostáticos são multifatoriais. Os maiores determinantes dessas reações referem-se à dose, aos horários de administração da medicação, à idade, ao estado nutricional, ao alcoolismo, às condições da função hepática e renal e à coinfeção pelo HIV. As drogas usadas nos esquemas de tratamento da tuberculose apresentam interações entre si e com outras drogas que aumentam o risco de hepatotoxicidade. Em baixo percentual dos pacientes observa-se, nos dois primeiros meses de tratamento, elevação assintomática dos níveis séricos das enzimas hepáticas. Se, após a interrupção do tratamento, houver redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas e resolução dos sintomas, indica-se a reintrodução do esquema I. A coinfeção HIV/TB altera a evolução clínica das duas doenças. O diagnóstico precoce e a quimioprofilaxia são extremamente importantes para o controle da tuberculose em pacientes coinfectados (BRASIL, 2002; HINRICHSEN, 2005).

O adoecimento por tuberculose frequentemente promove o fenômeno de transativação heteróloga do HIV. Isso provoca elevação da carga viral e diminuição da contagem de linfócitos-T, dificultando a interpretação desses parâmetros para início e/ou seleção do

esquema de ART. A toxicidade ao esquema I – rifampicina, isoniazida e pirazinamida – pode ser maior nos pacientes infectados pelo HIV. Um estudo prospectivo realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (RIO GRANDE DO SUL, 2001), enfatizou que em pacientes com TB pulmonar, acompanhados por dois anos, a presença de outras enfermidades (diabetes *mellitus*, insuficiência renal crônica, hepatopatia, neoplasias malignas e transplantes de órgãos) aumentou o risco de morte em seis vezes. Os outros dois fatores associados à alta taxa de mortalidade foram a infecção pelo HIV e idade superior a 65 anos. A apresentação clínica, radiológica e laboratorial desses pacientes tendeu a ser atípica, dificultando o diagnóstico e causando o retardo no início do tratamento medicamentoso antituberculose (RIO GRANDE DO SUL, 2001).

Em esquemas terapêuticos padronizados, de seis ou nove meses de duração, essas reações dependem, em parte, da inclusão ou não de estreptomicina. Quando esse medicamento faz parte do esquema, calcula-se que aproximadamente 8% dos doentes apresentem reações adversas que exigem modificação da terapêutica. Quando a estreptomicina não está incluída, a frequência de efeitos colaterais baixa para aproximadamente 3% (*AMERICAN THORACIC SOCIETY/CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, TREATMENT OF TUBERCULOSIS INFECTION IN ADULTS AND CHILDREN* ATS/CDC, 1994).

O desconhecimento dos efeitos adversos dos antimicrobianos e da forma de os controlar pode levar à indevida retirada de fármacos ou à prescrição de esquemas terapêuticos menos eficazes, privando o doente de medicamentos fundamentais para a cura da tuberculose e obrigando-o a tratamentos desnecessariamente longos (LEUNG, 2007; SCHABERG, 1995).

Conforme já mencionado, no tratamento da tuberculose os esquemas com antibacilares utilizados podem causar reações adversas, das quais a mais grave é a hepatite tóxica. A hepatotoxicidade pode aparecer nas primeiras oito semanas de tratamento, quando tem início a necrose hepática, que pode evoluir para encefalopatia. É necessário fazer o diagnóstico definitivo entre as hepatites víricas (A, B, C e D), alcoólica e medicamentosa. Após o diagnóstico definitivo de hepatite medicamentosa, os antibacilares deverão ser retirados até a normalização da função hepática e da sintomatologia. Logo de imediato,

deverão ser reintroduzidos os antibacilares, procedendo-se à monitorização do tratamento (PINA *et al.*, 2000).

Os efeitos adversos podem estar relacionados com o próprio fármaco ou com o doente. No caso particular da tuberculose, a necessidade de se prevenir a emergência de resistências aos antibacilares impõe o recurso da associação de vários medicamentos. Se se tiver em conta que estes, individualmente, já apresentam toxicidade potencial elevada, torna-se evidente que aumenta a probabilidade da ocorrência de reacções adversas com mais de um medicamento (SAUKKONEN, *et al.*, 2006)

2.4 Tratamento contra tuberculose

Fármacos utilizados para o tratamento da tuberculose podem ser divididos em duas categorias: antibacilares de primeira linha, que associam mais eficácia e menos toxicidade; e antibacilares de segunda linha, que combinam menos eficácia com mais toxicidade. Antibacilares de primeira linha incluem a isoniazida, a rifampicina, a pirazinamida, o etambutol e a estreptomicina (PICON; REZONE; OTT, 1993; SAUKKONEM *et al.*, 2006).

2.4.1 Antibacilares do esquema I

- **Isoniazida**

A isoniazida é, provavelmente, o melhor antibacilar disponível, devendo ser incluído em todo tratamento inicial da tuberculose, excepto quando haja resistência a este fármaco. A quimioprofilaxia da tuberculose, que utiliza apenas a isoniazida, tem permitido conhecer exatamente os seus efeitos acessórios. Estima-se que aproximadamente 5% dos indivíduos, a quem é prescrita, apresentem esses paraefeitos (HOSHINO *et al.*, 2006; MANDELL *et al.*, 1996).

Sendo um medicamento geralmente bem tolerado, apresenta como efeitos secundários mais importantes a hepatotoxicidade e a neurotoxicidade. Das manifestações do sistema

nervoso, a neuropatia periférica é a mais importante e está relacionada com o mecanismo de inibição competitiva da piridoxina pela isoniazida, que induz depleção. Surge em 1-2% dos doentes tratados com as doses recomendadas (5 mg/kg/dia) e em 10 a 20% dos medicados com doses mais elevadas, sendo, pois, a sua incidência dependente da dose. A predisposição é maior nos alcoólicos, nos doentes hepáticos crônicos, nos desnutridos, nos acetiladores lentos, nos diabéticos e nas grávidas (HOSHINO *et al.*, 2006; ITO *et al.*, 2007; MANDELL *et al.*, 1996).

A neuropatia periférica pode ser prevenida pela administração de 10 a 50 mg de piridoxina (vitamina B6), que reduz a sua incidência para 0,2% (RAVIGLIONE *et al.*, 1998). A vitamina B6 deve ser prescrita a todos os doentes que tomam isoniazida ou no mínimo aos grupos de risco. De modo geral, é uma neuropatia predominantemente sensitiva, que se manifesta por parestesias, hipoestesia periférica, analgesia, perda de sensibilidade postural e vibratória e, em caso extremo, por fraqueza muscular, com atrofia ou com fasciculações. A retirada da isoniazida e o tratamento com 100 a 200 mg de piridoxina por dia revertem os sintomas da doença dentro de duas semanas, excepto nos casos de fraqueza muscular grave. Podem surgir, raramente, outras manifestações neurológicas ou psiquiátricas, tais como: ataxia, contratura muscular, encefalopatia, depressão, psicose aguda, nevrite óptica, convulsões, insônia ou sonolência, retenção urinária, tremor, vertigens, cefaleias, euforia e bulimia. Do mesmo modo que na neuropatia, trata-se com a retirada da isoniazida e a prescrição de 100 a 200 mg de piridoxina por dia.

A hepatite associada à isoniazida é considerada um protótipo da hepatotoxicidade idiossincrásica. No entanto, fatos mais recentes sugerem que, na maioria dos casos, mesmo as reacções idiossincrásicas representam hepatotoxicidade direta, sendo causadas pelos metabólitos do fármaco. Neste caso, está relacionada com a presença de metabólitos hepatotóxicos como a acetil-hidrazida, que lesa diretamente as células hepáticas. A sua incidência aumenta com a idade, sendo inferior a 0,3% nos indivíduos abaixo de 35 anos, elevando-se para 1,2% até os 49 anos e para 2,3% acima de 50 anos (ATS/CDC, 1994).

O risco de hepatotoxicidade eleva-se com a ingestão regular de álcool, na doença hepática crônica, na colelitíase e nos acetiladores lentos. Além disso, como a rifampicina induz a conversão enzimática da isoniazida em acetil-hidrazida, o efeito hepatotóxico é potencializado quando esses fármacos são administrados conjuntamente. Em

aproximadamente 10-12% dos doentes com função hepática inicial normal, a administração de isoniazida é responsável pela elevação ligeira e transitória das transaminases, nas primeiras semanas de tratamento (MANDELL *et al.*, 1996). Essa elevação parece corresponder a uma resposta de adaptação aos metabólitos do fármaco e regride espontaneamente em poucas semanas (DIETSAG *et al.*, 1998), mantendo-se os doentes geralmente assintomáticos e não sendo necessário interromper a terapêutica, mas apenas monitorizar a clínica e a função hepática.

A hepatite tóxica, que é semelhante à viral, surge em 0,5 a 3% dos casos (GIRLING *et al.*, 1992; STEELE *et al.*, 1991, THOMPSON *et al.*, 1999). Na vigência de anorexia, fadiga, mal-estar, icterícia ou hepatomegalia ou elevação das transaminases a níveis superiores a três a cinco vezes o limite superior do normal, é necessário interromper a isoniazida.

São referidas taxas de mortalidade devidas à isoniazida, nos doentes com evidência clínica de hepatite, que variam de 2 a 12% (DIETSAG *et al.*, 1998). O verdadeiro risco é muito inferior, pois os valores reportados ocorreram em doentes de alto risco que continuaram a tomar antibacilar, apesar da instalação progressiva dos sintomas de hepatite, ou que não tiveram monitorização das enzimas hepáticas (DOSSING *et al.*, 1996; SINGH *et al.*, 1996), cuja elevação, conforme visto, deve obrigar à suspensão do fármaco. Quando as recomendações são respeitadas, a mortalidade baixa para apenas 14 em 100 mil doentes medicados com isoniazida.

Podem aparecer perturbações digestivas tais como náuseas, vômitos, anorexia e secura na boca. Nos indivíduos desnutridos, pode surgir pelagra, por aumento da deficiência em niacina, estando indicado o tratamento com nicotinamida (MANICOL *et al.*, 1995).

Quando se associa a isoniazida com a fenitoína, pode haver aumento na concentração sérica de fenitoína, dado que a isoniazida é um inibidor não-competitivo da metabolização da difenilhidantoína. Nos casos em que haja intoxicação, o fármaco deve ser suspenso durante, pelo menos, uma semana e reintroduzido em doses mais baixas (100-200 mg/dia), sem alterar a dose de isoniazida (HORNE *et al.*, 1990).

Os antiácidos reduzem a absorção gastrintestinal da isoniazida, por isso o antibacilar deve ser administrado uma hora antes daqueles. A ingestão de queijo pode causar cefaleias e

taquicardia, provavelmente devido à inibição da monoamino-oxidase (NOLAN *et al.*, 1999).

- **Rifampicina**

A rifampicina é normalmente bem tolerada quando administrada nas doses recomendadas. Ocorrem efeitos adversos significativos em aproximadamente 4% dos indivíduos (MANDELL *et al.*, 1996).

As reacções acessórias da rifampicina devem-se, sobretudo, à sua capacidade de indução enzimática e às suas propriedades antigênicas. Estas últimas podem ocasionar acidentes imunoalérgicos e surgem quando é prescrita de forma intermitente ou em retratamentos (MANDELL *et al.*, 1996).

A incidência de manifestações ligeiras é relativamente frequente, encontrando-se em torno de 5% dos doentes, com predomínio no idoso. A intolerância gastrointestinal com náuseas, anorexia, azia, epigastralgias é o efeito indesejável mais comum. Esses efeitos podem ser minimizados com a ingestão do fármaco antes de deitar ou após as refeições. Surgem menos vezes vômitos e diarreia (PINA *et al.*, 2000).

A hipersensibilidade acomete cerca de 20% dos indivíduos (GIRLING, 1992), a quem são administradas doses mais elevadas (600-2000 mg/dia) e de forma intermitente que desenvolvem uma reacção mediada imunologicamente, tipo síndrome gripal. Esta é caracterizada por febre, arrepios, mialgias, artralgias, cefaleias, tonturas e mal-estar, que surgem três a seis meses após o início da terapêutica e uma a duas horas depois da administração da rifampicina. Pode, ainda, registrar-se dispneia, rinite, urticária, *rash*, eosinofilia, anafilaxia, dermatite exfoliativa e conjuntivite (ATS/CDC, 1994). O fato de ser a rifampicina a implicada é, por vezes, evidenciado pela presença de anticorpos antirrifampicina (ATS/CDC, 1994; GIRLING, 1992).

Podem aparecer reacções hematológicas como trombocitopenia em qualquer modalidade de tratamento. O doente deve ser informado da rara possibilidade de aparecimento também de púrpura ou hemorragia e da necessidade da suspensão do fármaco, de forma imediata e

definitiva. Também têm sido referidos casos de leucopenia, anemia hemolítica, hemoglobulinúria e hematúria (GIRLING, 1992; SHARMA, 2002).

A toxicidade hepática da rifampicina é uma manifestação rara em doentes com função hepática normal. Contudo, pode ocorrer hepatite potencialmente fatal relacionada com a dose, que obriga a respeitar as recomendadas. Os esquemas terapêuticos em que haja associação de isoniazida e rifampicina parecem seguros em indivíduos com a função hepática normal (GIRLING, 1992; ROSSAN *et al.*, 1995).

A incidência da toxicidade hepática aumenta com a idade, com a doença hepática crônica e com o alcoolismo. O compromisso hepático com a isoniazida surge, geralmente, dois meses após o início da terapêutica, enquanto na associação da isoniazida com a rifampicina pode surgir mais precocemente, nas duas primeiras semanas. A doença hepática, particularmente a hepatite alcoólica e a cirrose hepática, coexistem, com frequência, com a tuberculose pulmonar (ATS/CDC, 1994).

Já a presença simultânea de tuberculose e hepatite aguda viral B ou C é rara (WHO, 1997).

Os três principais fármacos antituberculosos – a isoniazida, a rifampicina e a pirazinamida – são potencialmente hepatotóxicos. A isoniazida e a pirazinamida podem provocar lesão aguda de tipo hepatocelular e o uso concomitante de rifampicina aumenta a hepatotoxicidade da isoniazida (NOLAN *et al.*, 1999; ORMEROD *et al.*, 1996; XIAN *et al.*, 2006).

A doença hepática preexistente está associada a alto risco de lesão hepática induzida pelos antituberculosos (THOMPSON *et al.*, 1999). Os doentes com hepatite B concomitante são também mais sensíveis à hepatite medicamentosa e detectar neles os efeitos secundários da terapêutica antibacilar pode ser difícil, tendo em conta as alterações da função hepática preexistente (THOMPSON, *et al.*, 1999).

Têm sido referidas lesões de nefrite intersticial e necrose tubular aguda. A incidência, mecanismos e tratamento da nefrotoxicidade da rifampicina necessitam de melhor esclarecimento (NAVARRO *et al.*, 2006).

A rifampicina pode precipitar uma crise aguda de *Addison* nos doentes com função suprarrenal marginal (NATHWANI *et al.*, 2006).

Sobredosagens podem causar náuseas, vômitos, dor abdominal, prurido generalizado e, posteriormente, coloração vermelha da pele, da expectoração, das lágrimas, da urina e das fezes. As escleróticas tornam-se ictéricas devido ao aumento da bilirrubina (NATHWANI *et al.*, 2006).

A lavagem gástrica pode ser eficaz se efetuada dentro de poucas horas após a ingestão da rifampicina. Para absorver o fármaco restante, tem eficácia o carvão ativado. Não há antídoto específico e o tratamento é de apoio. Se a quantidade de fármaco ingerida for elevada, pode ser fatal, com parada cardíaca ou respiratória (MYRVICK *et al.*, 1998).

A rifampicina é um potente indutor das enzimas hepáticas, o que vai acelerar o metabolismo de vários fármacos e tornar mais rápida a sua eliminação, levando à diminuição da sua eficácia e havendo, por vezes, necessidade de aumentar a dose de fármacos metabolizados no fígado. As interações de mais importância clínica são: metadona, morfina, anticoagulantes dicumarínicos, glucocorticoides, contraceptivos e antidiabéticos orais, digitálicos, ciclosporina, quinidina, zidovudina, diltiazem, verapamil e cetoconazol. As análises laboratoriais para a dosagem do ácido fólico e da vitamina B12 também podem ficar alteradas (NATHAWANI *et al.*, 2006; PABST *et al.*, 1998).

- **Pirazinamida**

A pirazinamida é um fármaco geralmente bem tolerado. A toxicidade hepática frequente, quando se utilizavam doses elevadas desse antibacilar, mostra-se incomum com as doses atuais e raramente apresenta gravidade. Na fase inicial do tratamento, a elevação transitória das transaminases surge em cerca de 10% dos doentes. Pode ocasionalmente ocorrer hepatite, por isso é necessária a monitorização da função hepática. Esse fármaco deve ser evitado em doentes com função hepática alterada (SCHABERG, 1995).

A hiperuricemia é uma reação colateral quase constante, que resulta da inibição da excreção de uratos por este antibacilar. A gota, com expressão clínica, é rara e cede à

terapêutica com alopurinol, aspirina e hidratação. Em situações graves é mandatório suspender-se a pirazinamida (DEVLIN *et al.*, 1996; PINA *et al.*, 2000).

No diabético a glicemia tem de ser cuidadosamente monitorizada, por haver dificuldade no seu controle (KIM *et al.*, 1995; MORRIS *et al.*, 1992).

Muito raramente observam-se exantemas máculo-papulares, artralgias, fotossensibilidade cutânea, intolerância gastrointestinal, disúria, mal-estar e febre (HORNE *et al.*, 1990).

A sobredosagem manifesta-se por lesão hepática aguda e hiperuricemia. Para além da indução do vômito e esvaziamento do conteúdo gástrico, nas primeiras horas, o tratamento é sintomático. Não se conhece antídoto específico (ATS/CDC, 1994).

2.5 Efeitos adversos de antituberculosos em pacientes infectados pelo HIV

Há estudos anteriores que abordam os efeitos adversos dos tuberculostáticos em pacientes infectados pelo HIV. Perriens *et al.* (1995) trataram 561 pacientes com tuberculose no Zaire (atual Congo Democrático) com o esquema rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol por seis meses (quatro meses de isoniazida e rifampicina). Desses pacientes, 361 eram HIV positivo e 200 tinham apenas tuberculose pulmonar. Apesar de se observar aumento nos valores das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina, nenhum deles apresentou hepatite tóxica ou interrompeu o tratamento devido à hepatotoxicidade. Deve-se enfatizar que o objetivo desse estudo não era avaliar os efeitos adversos do tratamento, mas a frequência de recidiva após o tratamento por seis meses ou por 12 meses. Os autores não definiram a hepatotoxicidade, já que o estudo tinha outros objetivos.

Chaisson *et al.* (1996) avaliaram 427 pacientes consecutivos com tuberculose no Haiti usando tratamento intermitente supervisionado (177 eram HIV positivo). Os pacientes receberam isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol três vezes por semana durante oito semanas, seguido por isoniazida e rifampicina três por semana por 18 semanas. Houve aumento de três vezes o valor superior normal da alaninoaminotransferase em 12% dos pacientes HIV positivo e em 9% dos HIV negativo ($p=0,47$). O tratamento para tuberculose foi mantido mesmo nos pacientes com alterações das enzimas hepáticas, sem

necessidade de interrupção. Os autores utilizaram um esquema diferente do preconizado no Brasil e o desenho foi adaptado para países sem infraestrutura adequada à saúde. Como o esquema é intermitente (três vezes por semana), a quantidade de medicamento é menor e dificulta a comparação com pesquisas que usaram o esquema diário de tratamento.

Pedral-Sampaio *et al.* (1997), no Brasil, estudaram 198 pacientes com diagnóstico presuntivo ou confirmado de tuberculose. Destes, 69 eram HIV positivo, 75 eram HIV negativo e 54 não tinham sorologia para HIV. A hepatite acometeu 15/198 (8%), com incidência maior no grupo coinfetado pelo HIV; e dois pacientes morreram em decorrência da hepatite medicamentosa. Os autores definiram hepatite tóxica pelos tuberculostáticos usando dados clínicos e de laboratório: a) sinais e sintomas: náuseas, vômitos, icterícia, febre e/ou dor abdominal; b) aumento das transaminases séricas três vezes acima do valor normal em duas amostras após a introdução dos tuberculostáticos. Os autores não definiram o valor normal utilizado para as transaminases (valor inferior, médio ou superior?).

Avaliando 156 pacientes com tuberculose isoladamente e 156 com coinfeção tuberculose/HIV, Breen *et al.* (2006) os trataram com o esquema rifampicina, isoniazida e pirazinamida em uma instituição e com quatro drogas em outra (acrescentando-se etambutol). Não foi encontrada maior prevalência de efeitos adversos graves em pacientes coinfetados.

O estudo de coorte histórica na África do Sul, de Hoffmann *et al.* (2007), envolveu pacientes com tuberculose, com tuberculose/HIV e com tuberculose/HIV/HBsAg positivo. No primeiro grupo, identificaram-se 7,7 episódios de hepatotoxicidade em pacientes apenas com tuberculose tratados com rifampicina, isoniazida e pirazinamida. No segundo grupo, os episódios de hepatotoxicidade aumentaram para 8,5 nos tratados com tuberculostáticos e ARTV. No terceiro grupo, tuberculose/HIV/HBsAg, houve casos graves de hepatotoxicidade, definida como o aumento das transaminases cinco vezes acima do limite superior de normalidade antes de iniciar-se o uso dos antiretrovirais.

Tostmann *et al.* (2007a) trataram 579 pacientes no Malauí para tuberculose e infectados pelo HIV. O esquema terapêutico utilizado foi estreptomicina, isoniazida, rifampicina e pirazinamida por oito meses. Ressalta-se que todos usavam sulfametoxazol-trimetoprima

diariamente como profilaxia de pneumocistose. Nenhum fez uso de antirretroviral. A definição de hepatotoxicidade foi a preconizada pela OMS (alanina-aminotransferase): grau I (leve) - $\leq 2,5$ vezes o valor no limite superior do normal; grau II (leve) - 2,6-5,0 vezes o valor no limite superior do normal; grau III (moderado) - 5-10 vezes o valor no limite superior do normal; grau IV (grave) - >10 vezes o valor no limite superior do normal. Dos 579 (1,4%), oito tiveram hepatotoxicidade. Os autores concluíram que os africanos parecem tolerar melhor os tuberculostáticos do que o relatado em outras populações. Nota-se que o esquema utilizado é diferente do usual e a definição de hepatotoxicidade também dificulta a comparação com outros estudos (TOSTMANN *et al.*, 2007a).

Como se vê, há estudos que mostram aumento e outros que rejeitam a existência de número mais alto de efeitos adversos dos tuberculostáticos nos grupos infectados pelo HIV (ASKGAARD *et al.* 1995; BREEN *et al.*, 2006; EL-SADR *et al.*, 1998; HOFFMAN *et al.*, 2007; KRITSKI *et al.*, 1995; PEDRAL-SAMPAIO *et al.* 1997; PERRIENS *et al.* 1995; RODEN *et al.*, 1990; SHARMA *et al.* 2002; SHUERMAN *et al.*, 1990; SMALL *et al.*, 1991). A literatura apresenta diversidade de definições de hepatotoxicidade e de esquemas terapêuticos usados por diferentes autores.

Portanto, o presente estudo foi desenhado para investigar, no Brasil, qual a frequência de efeitos adversos dos tuberculostáticos nos pacientes infectados pelo HIV.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a frequência de hepatotoxicidade ao esquema rifampicina, isoniazida e pirazinamida no tratamento da tuberculose em pacientes com e sem a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar a frequência de hepatotoxicidade nos grupos estudados.
- Determinar os fatores de risco para a hepatotoxicidade.
- Determinar o tempo de tratamento até o surgimento da hepatotoxicidade.
- Avaliar a relação do esquema de terapia antirretroviral (TARV) utilizado e a hepatotoxicidade.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Histórico do Hospital

Este estudo foi realizado no Hospital Eduardo de Menezes (HEM), no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2007. Trata-se de instituição estadual pertencente à Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) desde o ano de 1977 e localiza-se na cidade de Belo Horizonte, no bairro Bom Sucesso.

Ele foi inaugurado em 1954 como Sanatório de Tuberculose e transformou-se em Hospital Geral em 1983. Os pacientes HIV positivo foram admitidos a partir de 10 de março de 1988, quando se tornou Centro de Referência no Tratamento de Doenças Infecto-Contagiosas do Estado de Minas Gerais. O Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável por 22% de sua receita, sendo o restante complementado pelo Tesouro do estado de Minas Gerais.

O hospital recebe pacientes com SIDA, TB e doenças tropicais infecto-contagiosas. Com média de 1.300 internações anuais e cerca de 2.000 atendimentos ambulatoriais por mês, o hospital tem uma clientela bastante ampla, uma vez que seu atendimento abrange todo o estado de Minas Gerais, atendendo principalmente à população portadora da síndrome de imunodeficiência humana adquirida e casos de tuberculose e outras doenças infecto-contagiosas com indicação de internação.

4.2 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo caso-controle.

4.3 Seleção dos pacientes e local de trabalho

Estudaram-se prontuários de 450 pacientes adultos internados no HEM no período de 2005 a 2007. Destes, foram excluídos 288, por não preencherem os seguintes critérios propostos: a) HIV positivo, com suspeita clínica de tuberculose, sem diagnóstico confirmado de tuberculose; b) HIV negativo, com suspeita clínica de tuberculose sem confirmação; c) tratamento para a tuberculose com os fármacos do esquema I (rifampicina, isoniazida e

pirazinamida); d) pacientes com hepatites virais (B e C). Foram incluídos, portanto, 162 pacientes: 30 coinfectados pelo HIV e tuberculose e 132 pacientes com tuberculose sem infecção pelo HIV (FIG. 1).

4.4 Definição da hepatotoxicidade

Foram consideradas, neste trabalho, três definições para hepatotoxicidade:

- Hepatotoxicidade I – aumento de três vezes o valor inferior normal (VIN) da alanina-aminotransferase, após o início do tratamento.
- Hepatotoxicidade II – aumento de três vezes o valor superior normal (VSN) da alanina-aminotransferase, após o início do tratamento.
- Hepatotoxicidade III – aumento de três vezes o valor superior normal (VSN) da alanina-aminotransferase e duas vezes o valor superior normal da bilirrubina total, após o início do tratamento (BRASIL, 2007).

4.5 Definição do abuso de álcool

Considerou-se para definição de abuso de álcool a ingestão de mais de 60 gramas de álcool por dia (140 mL de bebida derivada de cana-de-açúcar destilado localmente, pinga, cachaça ou duas garrafas de cerveja) (COTA *et al.*, 2006).

4.6 Coleta dos dados

Foram levantados, no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), os prontuários dos pacientes internados no HEM no período de 2005 a 2007 e com sorologia positiva para HIV e diagnóstico de tuberculose.

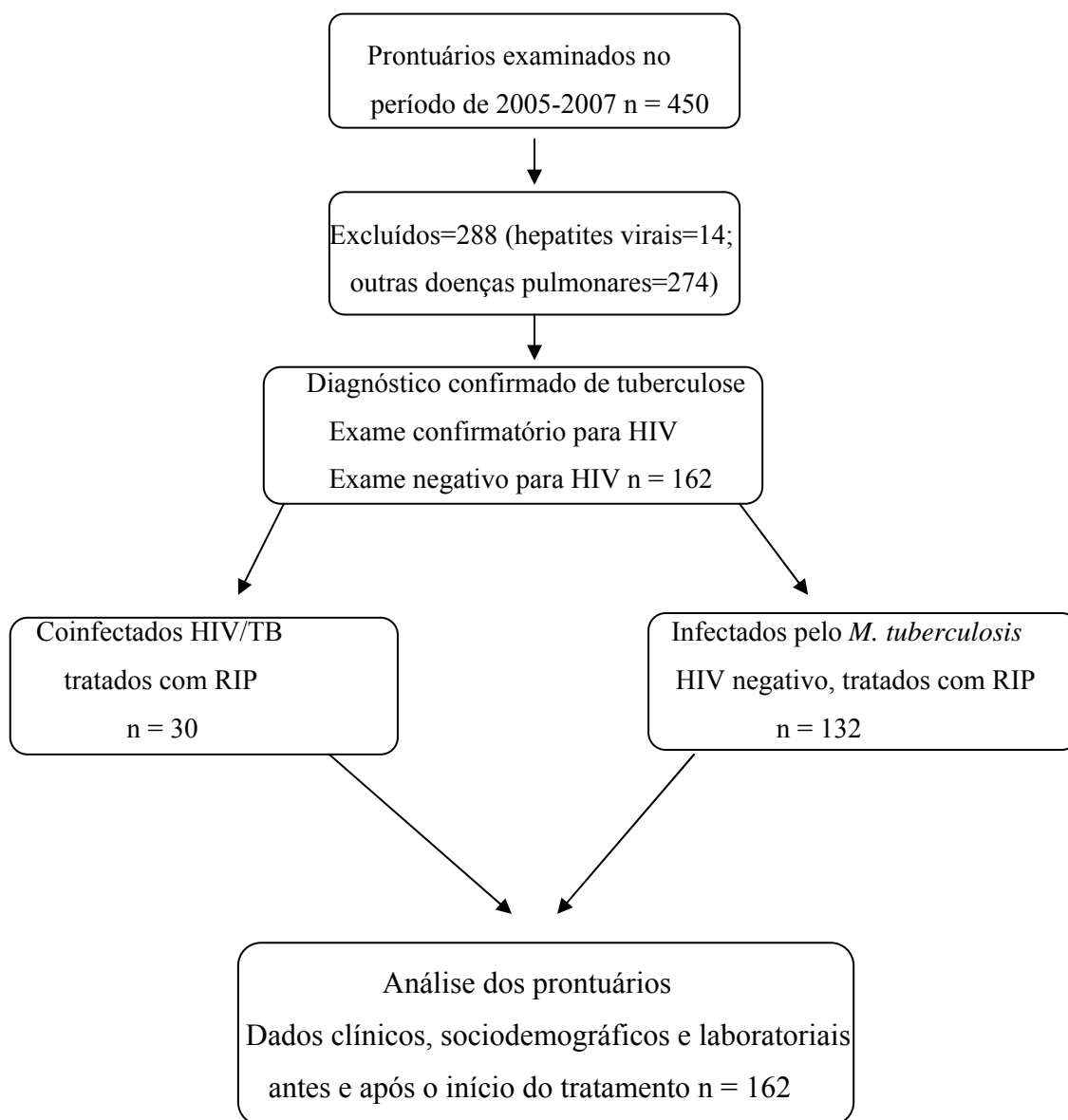


FIGURA 1 - Fluxograma do estudo.

Para cada paciente foi preenchido um protocolo clínico (APÊNDICE A) contendo dados sociodemográficos, data e tempo de internação, critérios para definição de hepatotoxicidade e exames complementares.

4.7 Exames realizados

Os pacientes internados no HEM com HIV e tuberculose submeteram-se à seguinte rotina de exames laboratoriais:

- Hematológico (hemograma, velocidade de sedimentação da hemoglobina - VHS).
- Bioquímica de sangue (amilase, bilirrubinas direta e total, creatinina, desidrogenase láctica, fosfatase alcalina, glicose, transaminase glutâmica oxalacética – TGO - e transaminase glutâmica pirúvica - TGP), utilizando-se os seguintes aparelhos: MERCK-Selectra e ROCHE-Cobas-Mira.
- Sorologia (hepatites B e C). É um ensaio imunoenzimático de micropartículas, (MEIA), de terceira geração, utilizado na detecção qualitativa do antígeno de superfície de vírus da hepatite B (HbsAg) no soro ou plasma humano (AVSAB) (Abbott Laboratórios do Brasil Ltda., Divisão Diagnóstica). Qualitativo do anticorpo para o vírus da hepatite C (anti-HCV) AXSYM HCV 3.0. Abbott Laboratórios do Brasil Ltda Divisão Diagnóstica.
- Radiografia de tórax em PA e perfil.

4.7.1 Sorologia para HIV

Os testes laboratoriais utilizados para a pesquisa da infecção pelo HIV constaram de *enzyme-linked immunoabsorbent assay* (ELISA) e *western-blot*.

4.7.1.1 ELISA

O teste de imunensaio enzimático (ELISA) para a detecção de anticorpos contra o vírus da imunodeficiência humana no soro ou plasma foi realizado de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil.

4.7.1.2 Western-blot

Efetuu-se esse exame para detecção imunoenzimática dos anticorpos contra as proteínas virais do HIV-1 em soro ou plasma humano, com *kit* para teste confirmatório da Empresa Brasileira de Biotecnologia S.A. (HBB 404 – HEMOBIO, HIV-1 *Imunoblot*, *Western-blot*).

4.7.1.3 Contagem de linfócitos CD4+, CD8+ e determinação da relação CD4+/CD8

A contagem de linfócitos CD4+, CD8+ e a relação CD4/CD8 foi feita com base na metodologia de citometria de fluxo, utilizando-se anticorpos monoclonais (*Coulter*, tipo *cyto-stat/coulter clone*), marcados com fluoresceína vermelha para os linfócitos CD4+ e verde para os CD8+.

4.7.2 Resultado de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR)

O resultado do BAAR foi apresentado em cruces conforme o número de bacilos por campos examinados: negativo = não foram encontrados bacilos em 100 campos observados; positivo (+): presença de menos de um bacilo por campo em 100 campos observados; positivo (++) : presença de um a 10 bacilos por campo em 50 campos observados; e positivo (+++) : presença de mais de 10 bacilos por campo em 20 campos observados (BRASIL, 2002).

4.7.3 Resultado de cultura para *Mycobacterium tuberculosis*

Foi considerado positivo quando ocorreu crescimento de colônias típicas de *Mycobacterium tuberculosis*, que foram submetidas ao teste de sensibilidade após identificação pelos testes de ácido p-nitrobenzoico (PNB), hidrazida do ácido tiofeno-2-carboxílico (TCH) e fita de niacina, utilizados na diferenciação do complexo *M. tuberculosis* de outras micobactérias do gênero, conforme critério descrito no Guia de Vigilância Epidemiológica (BRASIL, 2002). Todas as culturas foram feitas no laboratório

central da Fundação Ezequiel Dias (FUNED), que é a referência laboratorial do estado de Minas Gerais. Empregou-se o meio sólido *Lowenstein-Jensen* após semeadura do escarro enviado para exame, cuja leitura foi feita no 45º e no 60º dias.

4.7.4 Teste de derivado proteico purificado (PPD)

Utilizou-se a diluição de 5 UT (unidades tuberculínicas). A solução de 0,1 mL foi aplicada intradermicamente no terço médio, região interna do antebraço esquerdo. A leitura foi feita 48 ou 72 horas após a aplicação, sendo considerada somente a pápula (endurecimento) no local da aplicação. Definiu-se como não-reator uma pápula de 0 a 4 mm; reator fraco quando ela media 5 a 9 mm; e reator forte quando media mais de 9 mm.

4.8 Análise estatística

Após a coleta de dados com preenchimento do questionário (APÊNDICE A), o banco de dados foi construído utilizando-se o *software* EpiData 3.1 e analisados no pacote *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 12.0. Os dados foram consolidados para evitarem-se erros de digitação e terem mais consistência. Primeiramente, foi feita a análise descritiva das variáveis utilizadas no estudo. Para as variáveis nominais ou categóricas, foram feitas tabelas de distribuição de frequências. Já para as variáveis contínuas foram utilizadas medidas de tendência central e variabilidade. Para comparação dos exames categorizados (no período pré e pós-tratamento) empregou-se o teste de *McNemar*, para comparação de proporções em amostras pareadas (antes/depois). Quando as variáveis não seguiam a distribuição normal, utilizava-se o teste de *Wilcoxon*.

Para análise do tempo de tratamento até o surgimento da hepatotoxicidade nos pacientes estudados, adotou-se a análise de sobrevivência (*Kaplan-Meier e log-rank*).

Os possíveis fatores associados à hepatotoxicidade (análise univariada) foram avaliados pelo teste do qui-quadrado de Pearson para comparação de proporções ou o teste exato de *Fisher*, para frequências esperadas inferiores a cinco. O teste não-paramétrico de *Mann-Whitney* avaliou diferenças entre medianas dos dois grupos (com e sem hepatotoxicidade).

Foi feita, ainda, a análise de regressão logística binária para descrever a relação entre variáveis preditoras como: sexo, idade e uma variável resposta ou desfecho (hepatotoxicidade). Para entrada das variáveis preditoras no modelo logístico, utilizou-se p-valor de 0,20; para permanência da variável no modelo final, foi adotado p-valor de 0,05. Foi empregada a razão de chances (*odds ratio* - OR), intervalo de confiança de 95%, como estimativa de risco de hepatotoxicidade. Para o ajuste do modelo, usou-se o teste de *Hosmer & Lemeshow*.

4.9 Aspecto ético

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Eduardo de Menezes e também pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP) (ANEXO A).

Por se tratar de pesquisa baseada essencialmente na verificação de resultados de exames e revisão de prontuários, em que nenhum paciente foi identificado nem submetido a qualquer intervenção clínica ou cirúrgica, e por impossibilidade de fazer contacto com os pacientes, não foi possível obter o consentimento livre e esclarecido dos participantes.

5 RESULTADOS

5.1 Dados sociodemográficos e peso dos pacientes

Na TAB. 1 estão resumidos os dados sociodemográficos e o peso dos pacientes dos dois grupos estudados (HIV negativo e HIV positivo).

A média de idade dos pacientes HIV positivo foi de $35,7 \pm 0,6$ anos e dos HIV negativo de $43,8 \pm 3,9$ anos ($p < 0,003$).

Para as outras variáveis – peso, cor da pele e sexo – não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Etilismo, perda ponderal e anemia não foram diferentes nos dois grupos (TAB. 2).

TABELA 1

Comparação das informações sociodemográficas e do peso de 162 pacientes com tuberculose coinfectados pelo HIV e sem coinfeção, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007

Variáveis sociodemográficas e peso	Grupos		Valor-p
	HIV + (n=30) n (%)	HIV – (n=132) n (%)	
Sexo Masculino	23 (76,7)	94 (71,2)	0,547*
Idade (mediana)# em anos	35,5 (29,5-41,3)	41,5 (33-54)	0,003
Cor Branca	3 (10,0)	18 (13,6)	0,564**
Negra	2 (6,7)	11 (8,3)	
Outras	2 (6,7)	20 (15,2)	
Ignorado	23 (76,7)	83 (62,9)	
Peso (mediana)#	53,5 (47,8-57,5)	53 (48-60)	0,517

*Teste Qui-quadrado de *Pearson*

**Teste exato de *Fisher*

#1º e 3º quartis

TABELA 2

Comparação dos fatores de risco para hepatotoxicidade por grupo de pacientes com tuberculose coinfectados e sem coinfeção internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162)

Fatores de risco para hepatotoxicidade	Grupos		Valor-p	
	HIV + (n=30) n (%)	HIV - (n=132) n (%)		
Etilismo				
	Uso social	3 (13,6)	15 (14,2)	
	Uso abusivo	15 (68,2)	68 (64,2)	0,999**
	Não	4 (18,2)	23 (21,7)	
Perda ponderal	Sim	30 (100)	125 (94,7)	0,350**
Anemia	Sim	24 (80,0)	111 (84,1)	0,716**

5.2 Distribuição da tuberculose (pulmonar ou extrapulmonar)

De 30 pacientes, 16 (53,3%) tiveram tuberculose pulmonar entre os HIV positivo e 122 de 132 (92,4%) entre os HIV negativo. Os outros sítios da doença foram: sistema nervoso central (SNC), intestino, coluna e ganglionar. A tuberculose extrapulmonar foi mais frequente no grupo HIV positivo (p=0,003 – TAB. 3).

TABELA 3

Sítio de tuberculose entre pacientes HIV positivo e HIV negativo internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007

Sítio de Tuberculose	Grupos		Valor-p
	HIV+ n (%)	HIV- n (%)	
Pulmonar ¹	16 (53,3)	122 (92,4)	
Pulmonar miliar ²	9 (30,0)	4 (3,0)	<0,001**
Outros ³	5 (16,7)	6 (4,5)	

1-pleuropulmonar, pleural, pulmonar, pulmonar + ganglionar; 2-pulmonar miliar e disseminada
3-SNC, coluna, ganglionar e intestinal.

**Teste exato de Fisher

5.3 Hepatotoxicidade I

A hepatotoxicidade I (aumento de três vezes no limite inferior do valor normal (30 UI/L) da alanina-aminotransferase após o tratamento) entre os HIV positivo ocorreu em 23 de 30 casos (77%) e, entre os HIV negativo, em 60 de 132 indivíduos tuberculosos (45,5%; $p=0,02$ – TAB. 4).

TABELA 4

Prevalência de hepatotoxicidade em pacientes com tuberculose coinfetados pelo HIV e sem coinfeção internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162)

Hepatotoxicidade	Grupos		Valor-p
	HIV+ (n=30) n (%)	HIV- (n=132) n (%)	
Sim	23 (76,7)	60 (45,5)	0,002*
Não	7 (23,3)	72 (54,5)	

*Teste Qui-quadrado de *Pearson* OR=3,9 IC95%[1,6; 9,8].

A mediana do tempo para desenvolvimento de hepatotoxicidade entre os HIV positivo foi de 14 dias e entre os HIV negativo de 11 dias ($p=0,70$; teste de *log-Hank* – GRÁF. 1).

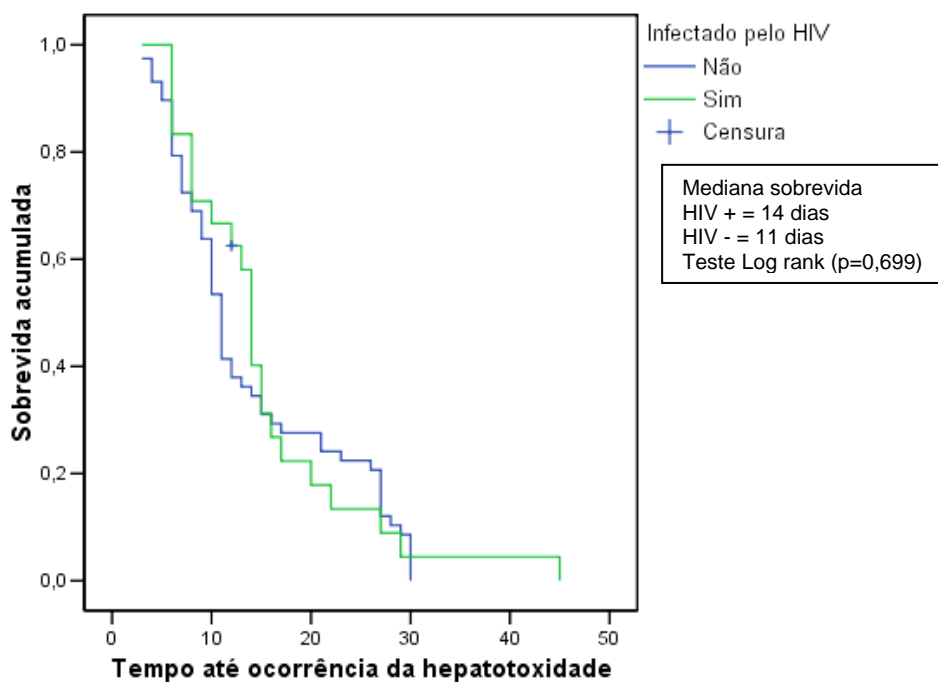


GRÁFICO 1 - Sobrevida (*Kaplan-Meier*) para o tempo até a ocorrência de hepatotoxicidade entre pacientes com tuberculose coinfectados pelo HIV e sem coinfeção internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162).

5.4 Doenças associadas

Constataram-se 21 pacientes com diabetes *mellitus*, 17 com hipertensão arterial, dois com insuficiência cardíaca congestiva e um com nefropatia crônica de causa indefinida. Não houve relação entre hepatotoxicidade e a presença de doenças associadas ($p=0,70$).

5.5 Medicamentos potencialmente hepatotóxicos

Três pacientes HIV positivo (10%) fizeram uso regular de fluconazol e sulfametoxazol+trimetoprima durante o tratamento para tuberculose. Os três preencheram a definição para hepatotoxicidade III. Nenhum medicamento hepatotóxico foi usado durante o tratamento da tuberculose nos indivíduos HIV negativo.

5.6 Enzimas hepáticas antes e após o tratamento da tuberculose

Os valores no soro de TGO, TGP, gama-glutamil transferase (GGT) e bilirrubina total (BT) estavam mais elevados nos pacientes do grupo HIV+, quando comparados ao grupo HIV-, no pós-tratamento com tuberculostáticos. Como os dados não seguiam a distribuição normal, usou-se a mediana para comparação (TAB. 5).

TABELA 5

Comparação dos resultados dos exames pré e pós-tratamento em pacientes com tuberculose coinfectados pelo HIV e sem coinfeção internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162)

Grupos	Estatísticos	Exames pré-tratamento					Exames pós-tratamento				
		TGO	TGP	FA	GGT	BT	TGO	TGP	FA	GGT	BT
HIV+	Mediana	33,5	40,0	114,0	147,0	0,4	100,5	110,0	172,0	308,0	3,6
	Percentil 25	23,8	27,8	74,0	87,0	0,3	80,3	90,3	108,0	101,0	2,1
	Percentil 75	40,8	50,3	178,0	331,0	0,6	141,8	152,0	222,8	478,5	4,4
HIV-	Mediana	26,0	35,0	112,0	83,0	0,4	58,5	69,5	133,5	119,0	1,8
	Percentil 25	19,0	28,0	88,8	53,8	0,2	25,0	36,0	105,0	79,3	0,4
	Percentil 75	35,0	49,5	153,5	149,3	0,6	99,0	108,8	199,0	201,8	3,8
	Valor-p*	0,016	0,269	0,609	0,003	0,656	0,001	0,008	0,200	0,000	0,004

*Teste *Mann-Whitney*.

Quando as enzimas foram medidas, antes e após o tratamento da tuberculose, nos pacientes HIV positivo, observou-se aumento significativo dos valores de TGO, TGP, fosfatase alcalina (FA), GGT e BT entre os dois momentos ($p < 0,01$). Os valores estão descritos no APÊNDICE B, TAB. 18 a 22. Quando a mesma avaliação foi feita para o grupo HIV negativo, também houve diferença significativa para os mesmos marcadores de função hepática (TAB. 23 a 27).

5.7 Fatores associados à hepatotoxicidade entre os pacientes HIV+

A prevalência de hepatotoxicidade foi mais alta entre os homens (TAB. 6). O outro dado que se associou à hepatotoxicidade foi a utilização abusiva de álcool (TAB. 7).

TABELA 6

Comparação das informações sociodemográficas e peso em pacientes com tuberculose coinfectados pelo HIV, com e sem hepatotoxicidade, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=30)

Variáveis sociodemográficas e peso		Hepatotoxicidade		Valor-p
		Sim (n=23) n (%)	Não (n=7) n (%)	
Sexo	Masculino	20 (87,0)	3 (13,0)	0,033*
	Feminino	3 (42,9)	4 (57,1)	
Idade¹		41 (33 – 54)	42 (36 – 55)	0,340**
Peso¹		53 (47 – 60)	54 (49 – 60)	0,745**

1-Mediana (1º quartil – 3º quartil) *Teste exato de Fisher **Teste Mann-Whitney.

TABELA 7

Comparação de fatores associados à ocorrência de hepatotoxicidade em pacientes com tuberculose coinfectados pelo HIV internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=30)

Fatores associados à hepatotoxicidade		Hepatotoxicidade		Valor-p
		Sim (n=23) n (%)	Não (n=7) n (%)	
Etilismo¹	Uso social	1 (33,3)	2 (66,7)	0,006**
	Uso abusivo	14 (93,3)	1 (6,7)	
	Não	1 (6,7)	3(75,0)	
Anemia	Não	4 (75,0%)	2 (33,3)	0,603**
	Sim	19 (79,2%)	5 (20,8)	
TARV²	Sim	15 (75,0%)	5 (25,0)	0,603**
	Não	6 (75,0%)	2 (25,0)	

*Teste Qui-quadrado **Teste exato de Fisher.

1. Falta informação no prontuário para sete pacientes com hepatotoxicidade e um sem hepatotoxicidade. 2. Falta informação no prontuário sobre o uso de TARV para dois pacientes.

Na análise multivariada, somente o etilismo permaneceu no modelo final (TAB. 8). Quando se compararam os pacientes que não usam álcool com os que o fazem socialmente, não houve relação com hepatotoxicidade. Quando se compararam, entretanto, os que não usam álcool com os que o fazem em excesso (uso abusivo), a diferença se mostrou significativa. Com uma OR de 42, entende-se que a chance de um paciente com uso abusivo de álcool desenvolver hepatotoxicidade é 42 vezes mais do que o abstinência. Vale ressaltar que a estimativa de risco foi muito elevada, assim como o intervalo de confiança. Isto pode ser explicado pelo reduzido tamanho da amostra de pacientes HIV positivo (n=30), o que pode dificultar a modelagem.

TABELA 8

Modelo final de regressão logística considerando-se a hepatotoxicidade entre pacientes HIV positivo como variável resposta, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=30)

Variável	Valor-p	OR	IC 95% para OR	
			Limite superior	Limite inferior
Não usa álcool	-	1	-	-
Uso social	0,810	1,50	0,06	40,63
Uso abusivo	0,016	42,00	2,01	877,47

*Ajuste do modelo (valor-p Teste Hosmer & Lemeshow) = 0,999.

5.8 Fatores associados à hepatotoxicidade entre os pacientes HIV-

Não houve associação entre sexo, idade e hepatotoxicidade no grupo HIV negativo (TAB. 29). A prevalência de hepatotoxicidade foi mais alta entre os pacientes com uso social e abusivo de álcool (TAB. 9).

TABELA 9

Comparação dos fatores de risco para hepatotoxicidade por ocorrência de hepatotoxicidade entre pacientes HIV negativo internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=132)

Fatores associados à hepatotoxicidade		Hepatotoxicidade		Valor-p
		Sim (23) n (%)	Não (53) n (%)	
Etilismo	Uso social	9 (60,0)	6 (40,0)	0,033**
	Uso abusivo	8 (55,9)	30 (44,1)	
	Não	6 (26,1)	17 (73,9)	
Perda ponderal	Não	4 (57,1)	3 (42,9)	0,701**
	Sim	56 (44,8)	69 (55,2)	
Anemia	Não	9 (42,9)	12 (57,1)	0,816**
	Sim	51 (45,9)	60 (54,1)	

*Teste Qui-quadrado

**Teste exato de *Fisher*.

1. Falta informação no prontuário de 37 pacientes com hepatotoxicidade e 72 sem hepatotoxicidade.

Após a análise univariada, fez-se a análise multivariada (TAB. 10). Todas as variáveis com valor de $p < 0,20$ entraram no modelo: sexo, idade e etilismo. Entretanto, só o etilismo permaneceu no modelo final. A OR, quando se compararam os pacientes que não usam álcool com os que fazem uso social de álcool, em relação à presença de hepatotoxicidade, foi de 3,59. Isto significa que o uso social de álcool aumenta a chance de hepatotoxicidade 3,59 vezes. Quando se compararam os pacientes que fazem uso excessivo de álcool (abusivo), a OR foi de 4,25. Isto indica que o usuário abusivo de álcool tem a chance de apresentar hepatotoxicidade 4,25 vezes mais do que aquele que não usa álcool. Em ambas as comparações as diferenças foram significativas ($p < 0,05$). Vale ressaltar que o modelo mostrou-se bem ajustado, usando-se a estatística de *Hosmer & Lemeshow* ($p = 0,99$).

TABELA 10

Modelo final de regressão logística considerando-se a hepatotoxicidade entre pacientes HIV negativo como variável resposta internados no hospital Eduardo Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=30)

Variável	Valor-p	OR	IC 95% para OR	
			Limite superior	Limite inferior
Não usa álcool				
Uso social	0,041	3,59	1,26	10,22
Uso abusivo	0,017	4,25	1,06	17,07

*Ajuste do modelo (valor-p Teste *Hosmer & Lemeshow*) = 0,999.

5.9 Fatores associados à hepatotoxicidade entre os pacientes HIV+ e HIV-

A análise multivariada (TAB. 11) avaliou possíveis fatores associados à hepatotoxicidade, considerando-se a amostra total de 162 pacientes HIV positivo e negativo. As variáveis sexo, idade, etilismo e infecção pelo HIV foram introduzidas no modelo.

As variáveis que permaneceram no modelo final foram: sexo, etilismo e infecção pelo HIV. A OR, quando se compararam os pacientes que não usam álcool com os que fazem uso social de álcool, em relação à presença de hepatotoxicidade, foi de 4,07, indicando que o uso social de álcool aumenta a chance de hepatotoxicidade 4,07 vezes. Quando se compararam os pacientes que fazem uso excessivo de álcool (abusivo), a OR foi de 4,11, sugerindo que o usuário abusivo de álcool tem a chance de apresentar hepatotoxicidade 4,11 vezes mais do que aquele que não usa álcool. Em ambas as comparações as diferenças foram significativas ($p < 0,05$). O sexo masculino tem 3,61 vezes mais chance de ter hepatotoxicidade do que indivíduos do sexo feminino. Um paciente coinfetado pelo HIV tem 3,22 vezes mais chance de ter hepatotoxicidade que o HIV negativo.

Testou-se a interação entre etilismo e HIV, mas esta não foi estatisticamente significativa.

TABELA 11

Modelo final de regressão logística considerando-se a hepatotoxicidade entre pacientes HIV positivo e negativo como variável resposta, internados no Hospital Eduardo Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162)

Variável	Valor-p	OR	IC 95% para OR	
			Limite superior	Limite inferior
Não usa álcool				
Uso social	0,039	4,07	1,07	15,48
Uso abusivo	0,006	4,11	1,49	11,33
Sexo masculino	0,009	3,61	1,38	9,45
HIV positivo	0,041	3,22	1,05	9,87

*Ajuste do modelo (valor-p Teste *Hosmer & Lemeshow*) = 0,311.

5.10 Hepatotoxicidade II

A hepatotoxicidade II (aumento de três vezes no limite superior do valor normal - 65 UI/L - da alanina-aminotransferase, no pós-tratamento), entre os HIV positivo, ocorreu em seis de 30 casos (20,0%) e em 12 de 132 HIV negativo (9,1% ; $p=0,107$ – teste exato de *Fisher*).

Os valores de alanina-aminotransferase nos pacientes HIV positivo e HIV negativo estão aumentados na TAB. 12. Pela definição II não houve diferença entre o pré e o pós-tratamento.

TABELA 12

TGP pós-tratamento com aumento de três vezes acima do valor máximo normal da alanina-aminotransferase (65 UI/L) em pacientes HIV positivo e HIV negativo internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007

Alanino-aminotransferase (TGP)		HIV		Total n (%)
		Negativo n (%)	Positivo n (%)	
TGP pós-tratamento superior a 3 vezes o valor normal*				
	Não	120 (90,9)	24 (80,0)	144 (88,9)
	Sim	12 (9,1)	6 (20,0)	18 (11,1)
Total		132 (100,0)	30 (100,0)	162 (100,0)

Valor-p Teste *Fisher* = 0,107.

*Ministério da Saúde do Brasil (65 UI/L).

Segundo as TAB. 13 e 14, nenhum dos fatores analisados mostrou associação estatisticamente significativa com a hepatotoxicidade, de acordo com a definição II. Além disso, apenas as variáveis anemia e HIV preencheram o critério para inclusão no modelo multivariado (valor-p < 0,20). Entretanto, nenhuma foi significativa no modelo final.

TABELA 13

Comparação das informações sociodemográficas e peso em pacientes com tuberculose coinfetados pelo HIV e sem coinfeção, com e sem hepatotoxicidade, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162)

Variáveis sociodemográficas e peso		Hepatotoxicidade – definição II		Valor-p
		Não (n=144) N (%)	Sim (n=18) n (%)	
Sexo	Masculino	105 (89,7)	12 (10,3)	0,577*
	Feminino	39 (86,7)	6 (13,3)	
Idade¹		40 (33 – 51)	40 (32 – 48)	0,957**
Peso¹		54 (48 – 60)	52 (49 – 57)	0,827**

1-Mediana (1º quartil – 3º quartil)

Teste exato de *Fisher*

*Teste *Mann-Whitney*

TABELA 14

Comparação de fatores associados à ocorrência de hepatotoxicidade em pacientes com tuberculose coinfectados pelo HIV e sem coinfeção, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162)

Variáveis sociodemográficas e peso		Hepatotoxicidade – definição II		Valor-p
		Não (n=144) n (%)	Sim (n=18) n (%)	
Etilismo	Uso social	15 (83,3)	3 (16,7)	0,340**
	Uso abusivo	75 (90,4)	8 (9,6)	
	Não	26 (96,3)	1 (3,7)	
Anemia	Não	22 (81,5)	5 (18,5)	0,187**
	Sim	122 (90,4)	13 (9,6)	
Perda ponderal	Sim	6 (85,7)	1 (14,3)	0,572**
	Não	138 (89,0)	17 (11,0)	
Comorbidade	Sim	37 (86,0)	6 (14,0)	0,117**
	Não	107 (89,9)	12 (10,1)	
HIV	Sim	119 (90,8)	12 (9,2)	0,117**
	Não	25 (80,6)	6 (19,4)	

**Teste exato de *Fishe*

5.11 Hepatotoxicidade III

A hepatotoxicidade III (aumento de três vezes no valor máximo - 65 UI/L - da alanina-aminotransferase e duas vezes o valor máximo de bilirrubinas totais - 2,0 mg/dL - no pós-tratamento), entre os HIV positivo, ocorreu em seis de 30 casos (20,0%) e entre os HIV negativo em 11 de 132 (8,3%; p=0,09 – teste exato de *Fisher*) (TAB. 15 e QUADRO 1).

TABELA 15

TGP pós-tratamento três vezes acima do valor normal (65) e BT duas vezes acima do valor normal (1) entre os pacientes com tuberculose coinfectedados pelo HIV e os sem infecção internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007

Enzimas hepáticas		HIV		Total n (%)
		Negativo n(%)	Positivo n(%)	
TGP pós-tratamento superior a 3 vezes 65 UI/L e BT superior a 2 mg/dL	Não	121 (91,7)	24 (80,0)	145 (89,5)
	Sim	11 (8,3)	6 (20,0)	17 (10,5)
Total		132 (100,0)	30 (100,0)	162 (100,0)

Valor-p Teste *Fisher*= 0,092.

QUADRO 1

Relação dos pacientes com tuberculose coinfectedados e sem infecção com valor de TGP pós-tratamento três vezes acima de 65 UI/L e BT acima de 2 mg/dL, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007

Nº ordem	Nº prontuário	TGP pós-tratamento	BT pós-tratamento	HIV
7	72957	333	2,7	Negativo
31	70210	279	4,8	Negativo
40	70876	205	4,4	Positivo
51	74045	199	3,2	Negativo
62	73508	910	2,9	Negativo
78	76070	260	2,5	Negativo
92	76352	307	3,6	Positivo
94	75162	313	6,3	Positivo
97	82758	382	5,2	Negativo
111	80988	235	2,3	Negativo
112	75622	200	3,6	Negativo
128	77442	882	4,5	Negativo
136	85382	306	2,5	Negativo
140	88048	214	2,2	Positivo
141	86623	277	3,5	Positivo
153	83375	516	4,9	Negativo
155	86874	1270	5,7	Positivo

No QUADRO 1 estão listados os 17 pacientes que tiveram aumento de três vezes no limite superior do normal da alanina-aminotransferase e duas vezes no limite superior do normal para a bilirrubina. Destes, 14 interromperam o tratamento. Os três que não o fizeram não apresentaram sintomas clínicos.

5.11.1 Pacientes que tiveram hepatotoxicidade III

TABELA 16

Comparação das informações sociodemográficas e peso em pacientes com tuberculose, coinfectados pelo HIV e sem a coinfeção, com e sem hepatotoxicidade, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162)

Variáveis sociodemográficas e peso		Hepatotoxicidade – definição III		Valor-p
		Sim (n=17) n (%)	Não (n=145) n (%)	
Sexo	Masculino	11 (9,4)	106 (90,6)	0,567*
	Feminino	6 (13,3)	39 (86,7)	
Idade¹		40 (32 – 48)	40 (33 – 51)	0,900**
Peso¹		52 (50 – 58)	54 (48– 60)	0,919**

1-Mediana (1º quartil – 3º quartil)

*Teste exato de *Fisher*

**Teste *Mann-Whitney*

TABELA 17

Comparação de fatores associados à ocorrência de hepatotoxicidade em pacientes com tuberculose coinfectados pelo HIV e sem coinfeção internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=162)

Variáveis sociodemográficas e peso		Hepatotoxicidade – definição III		Valor-p
		Sim (n=17) N (%)	Não (n=145) n (%)	
Etilismo	Uso social	2 (11,1)	16 (88,9)	0,582**
	Uso abusivo	8 (9,6)	75 (90,4)	
	Não	1 (3,7)	26 (96,3)	
Anemia	Não	4 (14,8)	23 (85,2)	0,489**
	Sim	13 (9,6)	122 (90,4)	
Perda ponderal	Sim	1 (14,3)	6 (85,7)	0,547**
	Não	16 (10,3)	139 (89,7)	
Comorbidade	Sim	6 (14,0)	37 (86,0)	0,393**
	Não	11(9,2)	108 (90,8)	
HIV	Sim	11 (8,4)	120 (91,6)	0,099**
	Não	25 (19,4)	25 (80,6)	

**Teste exato de Fisher.

Segundo o QUADRO 1 e a TAB. 17, nenhum dos fatores analisados mostrou associação estatisticamente significativa com a hepatotoxicidade, de acordo com a definição III. Além disso, apenas a variável HIV preencheu o critério para inclusão no modelo multivariado (valor-p<0,20). Entretanto, nenhuma variável foi significativa no modelo final.

5.11.2 Interrupção do tratamento

O tratamento foi interrompido em 22 pacientes, dos quais 15/132 (11,4%) tinham tuberculose e eram HIV negativo. Os outros sete tinham tuberculose e eram HIV positivo (7/30 – 23,3%). Não houve diferença estatística entre os grupos (p=0,085). Dos 22 que interromperam o tratamento, 14 (63,6%) preenchem a definição de hepatotoxicidade III. Os oito (36,4%) que não preencheram a definição de hepatotoxicidade III tiveram o tratamento

interrompido porque apresentaram sintomas (náuseas, vômitos, dor abdominal, hiporexia). Esses doentes tinham comorbidades (quatro com toxoplasmose, um com *cor pulmonale* e três com citomegalovírus - CMV).

6 DISCUSSÃO

Considerando-se a definição I de hepatotoxicidade, 23 de 30 pacientes HIV positivo (77%) e 60 de 132 indivíduos HIV negativo (45,5%; $p=0,002$) desenvolveram hepatotoxicidade. Em relação à definição II, desenvolveram hepatotoxicidade seis de 30 casos HIV positivo (20,0%) e 12 de 132 HIV negativo (9,1%; $p=0,107$). Na definição III, seis de 30 casos HIV positivo (20,0%) e 11 de 132 HIV negativo (8,3%; $p=0,09$) desenvolveram hepatotoxicidade.

Várias definições de hepatotoxicidade foram propostas, por exemplo: a) OMS (alanina-aminotransferase) - grau I (leve) $\leq 2,5$ vezes o limite superior do normal (VSN); grau II (leve) 2,6-5,0 vezes o limite superior do normal; grau III (moderado) 5-10 vezes o VSN; grau IV (grave) > 10 vezes o VSN; b) Ministério da Saúde do Brasil: enzimas hepáticas atingirem três vezes o seu valor normal com início de sintomas ou logo que a icterícia se manifeste; c) Sociedade Americana para o Estudo do Fígado (NAVARRO *et al.*, 2006) - aumento dos valores da alanina-aminotransferase três vezes o VSN, bilirrubina sérica duas vezes o VSN com verificação de dados clínicos adicionais.

A definição do Ministério da Saúde do Brasil não explicita o valor normal de transaminases a ser utilizado para o diagnóstico de hepatotoxicidade. No texto do Ministério, encontra-se a seguinte definição: “enzimas hepáticas atingirem três vezes o seu valor normal [...]”, mas não define o valor a ser utilizado: inferior ou superior da normalidade. Por isto, se considerar-se o valor inferior da normalidade (alanina-aminotransferase), o número de pacientes será maior e, neste caso, no presente estudo houve associação entre hepatotoxicidade pelos tuberculostáticos e infecção pelo HIV, a idade e o alcoolismo. Com esta definição, aumenta-se a sensibilidade em detrimento da especificidade.

De 162 pacientes dos dois grupos (HIV+ e HIV-), 83 (51,2%) tiveram hepatotoxicidade pela definição I. Destes, 17 (20,5%) desenvolveram hepatotoxicidade de acordo com a definição III. Portanto, deve-se ficar alerta se o paciente preencher a definição I após o início do tratamento, porque 1/5 desenvolverá hepatite pela definição III, com indicação de interrupção do tratamento.

Na literatura, a hepatotoxicidade relacionada aos tuberculostáticos varia de 5 a 27% (CHAISSON *et al.*, 1978; KRITSKI *et al.*, 1995; SHUERMAN *et al.*, 1990; SMALL *et al.*,

1991; PEDRAL-SAMPAIO *et al.*, 1997), o que sugere que diferenças nas definições de hepatotoxicidade interferem na ocorrência de efeitos adversos, como será visto a seguir.

Vê-se que, na dependência da definição escolhida, a hepatotoxicidade pode ou não associar-se à infecção pelo HIV. Na literatura, há controvérsias sobre a influência da infecção pelo HIV na hepatotoxicidade pelos tuberculostáticos. Alguns autores encontraram relação com a infecção pelo HIV (BREEN *et al.* 2006; HOFFMAN *et al.* 2007; KRITSKI *et al.*, 1995; PEDRAL-SAMPAIO *et al.*, 1997), outros não (CHAISSON *et al.*, 1996; JOHNSON *et al.*, 2000; PERRIENS *et al.*, 1995; TOSTMANN *et al.*, 2007a; 2007b; WHALEN *et al.*, 1997).

É interessante registrar que Chaisson *et al.* (1996) também observaram elevação das transaminases, não interromperam o tratamento e nenhum paciente teve complicação grave.

Com a definição III, 17 pacientes tiveram hepatotoxicidade, sendo que 14 interromperam o tratamento (alanina-aminotransferase de 205, 199 e 235 U/L). Os três pacientes mantiveram o tratamento e não apresentaram complicações. Não houve diferença entre a interrupção do tratamento nos grupos HIV infectado e HIV negativo, à semelhança do relatado por outros autores (BREEN *et al.*, 2006) Curiosamente, Hoffman *et al.* (2007), ao estudarem 868 pacientes HIV positivo, registraram hepatite grave (aumento da alanina-aminotransferase ou aspartato-aminotransferase), pela definição do *National Institute Health* (NIH) dos Estados Unidos. Mas as manifestações clínicas foram modestas mesmo nos pacientes com hepatite grave definida pelo aumento da alanina-aminotransferase (HOFFMAN *et al.*, 2007). Portanto, acredita-se que os dados clínicos sejam muito importantes na interrupção do tratamento.

No modelo de análise multivariada, as variáveis sexo, etilismo e infecção pelo HIV estão associadas à hepatotoxicidade, quando se adotou a definição hepatotoxicidade I. Para as definições II e III, não houve associação de hepatotoxicidade com nenhum fator de risco.

Dos 162 pacientes avaliados, 17 (10,5%) morreram durante o tratamento, sendo dois no grupo HIV positivo e 15 no HIV negativo ($p = 0,45$). De 22 pacientes que interromperam os tuberculostáticos, cinco (22,7%) morreram durante o tratamento. Dos sete HIV positivo

que interromperam o tratamento, dois morreram (28,6%). Dos 15 HIV negativo, três morreram (20,0%). Não se detectou diferença significativa ($p=0,66$). A expectativa dos autores era de que os doentes com SIDA morressem mais do que os sem essa síndrome (PEDRAL-SAMPAIO *et al.*, 1997). Isto pode ter acontecido no começo da epidemia no Brasil, mas hoje, com o avanço no tratamento da SIDA (TARV), pode ser que a mortalidade tenha se tornado semelhante ao do grupo HIV negativo. Como a infecção pelo *M. tuberculosis* é frequente em pacientes HIV positivo, é possível que o diagnóstico nesse grupo seja investigado mais precocemente do que no grupo HIV negativo.

O alcoolismo, pertencer ao sexo masculino e ser HIV positivo estão relacionados à hepatotoxicidade neste estudo (definição I). Testou-se, ainda, a interação entre etilismo e ser HIV positivo, mas essa relação não se mostrou estatisticamente significativa. O uso de álcool está sabidamente associado a mais hepatotoxicidade aos tuberculostáticos (DIENTSAG *et al.*, 1998; MANDELL *et al.*, 1996; STEELE *et al.*, 1991, THOMPSON *et al.*, 1999).

O mais interessante é que a hepatotoxicidade relacionou-se ao fato de o paciente ser HIV positivo, mas o uso de TARV não foi fator determinante de hepatotoxicidade. Os outros medicamentos (fluconazol, sulfametoxazol + trimetoprima) parecem associar-se à hepatotoxicidade, apesar do baixo número de casos (três pacientes).

Nota-se, também, que não houve diferença significativa na frequência de hepatotoxicidade quando se utilizaram as definições II e III (apenas um paciente no grupo HIV negativo tinha hepatite pela definição II e não pela definição III). Isto sugere que a icterícia não foi um fator importante no diagnóstico de hepatotoxicidade no presente estudo.

Cumprе salientar que a análise dos prontuários revelou a falta de uma série de dados que teriam sido úteis na avaliação da hepatotoxicidade. Por exemplo, informações incompletas sobre outros medicamentos, exames complementares requisitados, mas sem resultados anotados no histórico do paciente, e documentação pobre sobre comorbidades.

Em resumo, na dependência da definição escolhida para hepatotoxicidade, a infecção pelo HIV em pacientes em tratamento da tuberculose pode ou não associar-se a ela. O alcoolismo foi um fator associado à hepatotoxicidade, nesses pacientes,

independentemente de ele ser HIV positivo ou negativo. A mortalidade não acometeu mais os pacientes HIV positivos na comparação com os HIV negativos. Os sintomas clínicos são muito importantes na interrupção do tratamento, mas os sintomas isoladamente não autorizam o médico a definir o diagnóstico de hepatotoxicidade dos tuberculostáticos.

7 CONCLUSÕES

- A frequência de hepatotoxicidade variou na dependência das definições:
 - a) Hepatotoxicidade I: 77% dos pacientes tuberculosos coinfectados pelo HIV e 45,5% dos tuberculosos sem coinfeção ($p=0,002$);
 - b) hepatotoxicidade II: 20% dos pacientes tuberculosos coinfectados pelo HIV e 9,1% dos tuberculosos sem coinfeção;
 - c) hepatotoxicidade III: 20% dos pacientes tuberculosos coinfectados pelo HIV e 8,3% dos tuberculosos sem coinfeção.
- Os fatores de risco para hepatotoxicidade I foram: etilismo, sexo masculino e infecção pelo HIV. Nas definições II e III nenhuma variável associou-se à hepatotoxicidade.
- O tempo para o desenvolvimento de hepatotoxicidade (definição I) não foi diferente entre os grupos HIV positivo e HIV negativo.
- Não houve associação entre o uso de antirretrovirais e hepatotoxicidade.

8 PROPOSIÇÕES

- Sugere-se que o Ministério da Saúde do Brasil reveja a definição de hepatotoxicidade pelos tuberculostáticos, pois sua definição não explicita o valor normal de transaminases a ser utilizado para o diagnóstico de hepatotoxicidade. O órgão diz “enzimas hepáticas atingirem três vezes o seu valor normal [...]”, mas não define o valor a ser utilizado: inferior ou superior da normalidade?
- A importância dos sintomas no diagnóstico de hepatotoxicidade deve ser reestudado. Houve casos de hepatotoxicidade III em que não havia sintomas e a conduta, nestes casos, não se encontra definida. Por outro lado, o paciente com sintomas de intolerância ao medicamento, mas sem sinais de hepatotoxicidade, terá que interromper o tratamento.
- Seria interessante avaliar o valor das transaminases no primeiro exame e compará-lo com os valores após o início do tratamento com tuberculostáticos (delta).

REFERÊNCIAS

AARON, L. *et al.* Tuberculosis in HIV-infected patients; a comprehensive review. **Clin Microbiol Infect**, v. 10, p. 388-398, 2004.

ALMEIDA, A.R. **A tuberculose doença do passado, do presente e do futuro.** Monografia. São Paulo: Infect Laboratório Bial, 1994, p. 39-58.

AMERICAN THORACIC SOCIETY /CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, TREATMENT OF TUBERCULOSIS INFECTION IN ADULTS AND CHILDREN. ATS/CDC. **Am Rev Respir Dis**, v. 149, p. 1359-1374, 1994.

ANDRADE, L. *et al.* **Como actuar na toxicidade hepática.** Reunião da Comissão de Tuberculose, p. 1-8, 2004.

ARAÚJO, A.T. Origens e desenvolvimento da pneumologia portuguesa. *In: História da Pneumologia Portuguesa.* Sociedade Portuguesa da Pneumologia, 1994, p. 1-97.

ASKGAARD, D.S. *et al.* Hepatotoxicity caused by the combined action of isoniazid and rifampin. **Thorax**, v. 50, n. 2, p. 213 – 214, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. **A tuberculose e a SIDA.** Disponível em: www.onu-brasil.org.br/doc/5. Acesso em julho de 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica.** Elaborado pelo Comitê Técnico- Científico de Assessoramento à Tuberculose e Comitê Assessor para Coinfecção HIV-Tuberculose, v.1, p.31-33, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**, p. 1-207, 2007

BREEN, R.A.M. *et al.* Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection: **Thorax**, v. 61, p. 791-794, 2006.

CAUTHEN, G.M. *et al.* Transmission of Mycobacterium tuberculosis? from tuberculosis patients with HIV infection AIDS. **Am J Epidemiol**, v. 144, p. 69-77, 1996.

CHAISSON, R.E. *et al.* **Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in haitian patients with and without HIV infection.** Departments of Medicine and International Health, Johns Hopkins University, v. 154, p. 1034-1038, 1996.

I CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE. Efeitos colaterais e interações medicamentosas. **J Pneumol**, v. 2, p. 305-310, 1997.

COTA, F.G. *et al.* Ultrasound and clinical investigation of hepatosplenic shistosomiasis: evaluation of splenomegaly and liver fibrosis four years after mass chemotherapy with oxamniquine. **Am J Trop Med. Hyg**, v. 74, n. 1, p. 103-107, 2006.

DEVLIN, J. *et al.* Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. **Thorax**, v. 51, p. 1168-1169, 1996.

DIENTSAG, J.L. *et al.* Toxic and drug-induced hepatitis. **Harrison's Princ Int Med**, v. 14, n. 296, p. 1692-1696, 1998.

DOSSING, M. *et al.* Liver Injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. **Tubercle Lung Dis**, v. 7, p. 335-340, 1996.

DYE, J. J. *et al.* Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. **JAMA**, v. 282, n. 7, p. 677-686, 1999.

EL-SADR, W.M. *et al.* Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. **JAMA**, v. 26, p. 1148-1158, 1998.

GIRLING, D.J. Adverse effects of antituberculosis drugs. **Drugs**, v. 23, p. 56-74, 1992.

HERZOG, H. History of tuberculosis. **Respiration**, v. 5, p. 65-15, 1998.

HINRICHSEN, J. *et al.* **Doenças infecciosas e parasitárias**. Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro, p. 882-883, 2005.

HOFFMANN, C.J. *et al.* Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B. **AIDS**, v. 21, p. 1301-1308, 2007.

HORNE, N.W. *et al.* Modern drug treatment of tuberculosis. London: **Chest Heart Stroke Assoc**, v. 7, n 4, p. 46-53, 1990.

HOSHINO, H. *et al.* Liver damage in treatment of latent tuberculous infection by isoniazid. **KEKKAKU**, v. 81, n. 11, p. 651 -660, 2006.

ITO, K. *et al.* Adverse effect other than liver dysfunction in treatment of latent tuberculosis infection by isoniazid. **KEKKAKU**, v. 82, n. 1, p. 1-9, 2007.

KIM, S.J. *et al.* Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. **Tuber Lung Dis**, v. 76, p. 529-553, 1995.

KRITSKI, A.L.; CONDE, M.B.; SOUSA, G.R.M. **Tuberculose, do ambulatório à enfermaria**. São Paulo, Ateneu, v. 3, p.154 – 212, 2005.

KRITSKI, A.L. *et al.* **Associação tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil**. São Paulo, Ateneu, v.118, p. 542–554.1995

JOHNSON, J.L. *et al.* Efficacy of an unsupervised 8-month rifampicin-containing regimen for the treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults: Uganda-case western reserve University research collaboration. **J Tuberc Lung Dis**, v. 4, p. 1032-1040, 2000.

JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA. JBP. **Apectos clínicos da tuberculose associada à infecção pelo HIV**. v. 22, n. 6, p. 299- 302, 1996.

JORNAL ESTADO DE MINAS. Tuberculose é ameaça maior. **Sistemas. Aids**. Disponível em: gov.br/impresto/noticias, 2008. Acesso em julho de 2009.

LEUNG, C.C. Antituberculis drugs and hepatotoxicity. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 175, n. 8, p. 858-859, 2007.

LI, B. et al. Evaluation of prognostic markers in severe drug-induced liver disease. **World J Gastroenterol**, v. 13, n. 4, p. 628-632, 2007.

MANDELL, G.L. *et al.* **Antimicrobial agents**. Goodman & Gilman's The Farmacological basis of therapeutics, v .9, p. 1155-1174, 1996.

MANICOL, M.W. *et al.* Clinical features and management of tuberculosis. **Resp Med**, edit by Brewis, v. 1, n. 2, p. 805-832, 1995.

MONTEIRO, P. **Historia concisa da tuberculose**. Monografia da Quinta reunião de Pneumologistas do Hospital de Pulido Valente, p. 11-25, 1991.

MORRIS, J.T. *et al.* Pulmonaris tuberculosis in diabetics. **Chest**, v. 102, p. 539-541, 1992.

MYRVICK, Q. *et al.* **Mechanisms of toxicity of tubercle bacilli for macrophages: "mycobacterium tuberculosis"** - interactions with the immune system. Plenum Press, New York, p. 235-305, 1998.

NATHWANI, R.A.. *et al.* Drug hepatotoxicity. **Clin Liver Dis**, v. 10, n. 2, p. 207-217, 2006.

NAVARRO, J.V. *et al.* Drug: related hepatotixicity. **N Eng J Med**, v. 354, n. 7, p. 731-739, 2006.

NOLAN, C.M. *et al.* Hepatotoxicity associated with Isoniazida preventive therapy. **JAMA**, v. 281, p. 1014-1018, 1999.

NUNN, P. *et al.* Tuberculosis control in the era of HIV. **Nat Rev Immunol**, v. 10, p. 819-826, 2005.

ORMEROD, L.P. *et al.* Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs in routine treatment. **Tubercle Lung Dis**, v. 51, p. 111- 113, 1996.

PABST, M. *et al.* Inhibition of macrophage priming by sulfatide from "Mycobacterium tuberculosis" . **J Immunol**, v. 140, n. 2 v. 634, 1998.

PEDRAL-SAMPAIO, D.B. *et al.* Use of standard therapy for tuberculosis is associated with increased adverse reactions in patients with HIV. **Braz J Infect Dis**. Bahia, Brazil, v. 1 n. 3, p. 123-130, 1997.

PERRIENS, J. *et al.* Pulmonary tuberculosis in HIV infected patients in Zaire: A controlled trial of treatment for either six or 12 months. **Massachusetts Med Soc**, v. 332, n. 12, p. 779-784, 1995.

PESSAYRE, D. *et al.* Isoniazid-riffampin fulminant hepatitis. A possible consequence of the enhancement of isoniazid hepatotoxicity by enzyme induction. **Gastroenterology**, v. 72, p. 284-289, 1977.

PICON, P.D.; REZONE, C.F.C.; OTT, W.P. **Tuberculose**: epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e em saúde pública. Rio de Janeiro: Médica Científica, 1993, p. 543-580.

PICON P.D. *et al.* Tratamento da tuberculose com o esquema RZH. **J Pneumol**, v. 26, p. 3-19, 2000.

PINA

PINA, J. *et al.* **Antibaciloares**: terapêutica antimicrobiana na prática pneumológica. Monografia. 5ª Reunião de Pneumologistas do Hospital de Pulido Valente, Lisboa, p. 167-184, 1995.

RAVIGLIONE, M.C. *et al.* Tuberculosis. **Harrison's Princ Int Med**, v. 14, n. 171, p. 1004-1014, 1998.

RIO GRANDE DO SUL. Secretaria Estadual da Saúde. **Norma técnica da política de controle da tuberculose**. Porto Alegre, 2001.

RODEN, S. *et al.* Hepatite fulminante au pyrazinamide. **Rev Pneumol Clin**, p. n. 46, p. 43, 1990.

ROSSAN *et al.* Clinical presentation and treatment of tuberculosis. Fishman,s pulmonary Diseases and Disordders; chap, v. 162 p. 2483-2501, 1995.

SAUKKONEN J.J. *et al.* Hepatotoxicity of antituberculosis therapy subcommittee. An official ATS statement. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 174, n. 8, p. 935-952, 2006.

SCHABERG, T. The dark side of anti tuberculosis therapy: adverse events involving liver function. **Eur Respir Rev**, v. 4, p. 1247-1249, 1995.

SHARMA, K.S. *et al.* Evalution of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotocity during antituberculosis treatment. departments of medicine, histocompatibility and immunogenetics, and biostatistics, all India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India. **Am J Respir Cript Care Med**, v. 166, p. 916-919, 2002.

SHUERMAN, D. *et al.* Tuberculosis in HIV infection: therapy and outcome. **Am Rev Respir Dis**, v. 141 (suppl) p. 147, 1990.

SINGH, N.T. *et al.* Tuberculosis and other mycobacterial diseases, conns cuerrent therapy. **Am J Respir Cript**, v. 56, p. 226-232, 1996.

SMALL, P.M. *et al.* Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency syndrome: clinical features, response to therapy, and survival. **Am Rev Respir Dis**, v. 324, n. 5, p. 289-294, 1991.

STEAD, W.W. The origin and erratic global spread of tuberculosis. **Clin Chest Med**, v. 18, p. 65-77, 1997.

STEELE, M. A. *et al.* Toxic hepatitis with Isoniazida and rifampin. **Chest**, v. 99, 465-471, n. 2, 1991.

STYBLO K. Epidemiology of tuberculosis. **Selected papers KNCV**, v. 24, p. 11-134, 1986a.

STYBLO, K. The relationship between the risk of tuberculosis infection and the risk of developing infectious tuberculosis. **Bull Int Union Tuberc Lung Dis**, v. 60 p. 117-119, 1986b.

THOMPSON, P. *et al.* Antituberculosis medication and the liver dangers and recommendations in management. **Respire**, v. 4, p. 1384-1388, 1999.

TOSTMANN. A. *et al.* Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity is unexpectedly low in HIV-infected pulmonary tuberculosis patients in Malawi. **Trop Med Int Health**, v. 12, n. 7, p. 852-855, 2007a.

TOSTMANN, A. *et al.* Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. Department of Pulmonary Diseases, University Lung Center Dekkerswald. **J Gastroenterol**, v. 23, p. 192-202, 2007b.

VALET, S. **La tuberculosis através da la historia**. Rayma. Madrid, v. 1, p. 159-161, 1990. Disponível em: www.nossosaopaulo.com.br Secretary, General Ban Ki-mon, Centro Regional de Informação ONU em Bruxelas-RUNIC, julho de 1990. Acesso em julho de 2009.

WHALEN, C.C. *et al.* A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. **J Med**, v. 337, n. 12, p. 801-808, 1997.

WILKINSON.R. Drug Metabolismo and Variability among patients in Drug Response, From the Department of pharmacology, v. 352, n. 21, p. 2211-2221, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, REPORT. **Global tuberculosis Control**. WHO/CDS/TB, p.220-316, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, REPORT. **Treatment of tuberculosis**, Genève, 1997.

XIAN, Y.S. *et al.* Clinical study on Gambi decoction in treating antituberculous agent-caused liver injury. **Chin J Integr Med**, v. 12, n. 2, p. 11-107, 2006.

YEE, D. *et al.* 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.

Sites:

www.bbc.co.uk/portuguese/africa/story, 2007. Acesso em julho de 2009.

APÊNDICES E ANEXO

Apêndice A - Questionário

Título: Avaliação da hepatotoxicidade as drogas antituberculosas do esquema I _ rifampicina, isonisida e pirazinamida _ em pacientes infectados ou não pelo vírus da imunodeficiência humana.

**FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS
DE FONTE SECUNDÁRIA**

Belo Horizonte, MG.
2007

IDENT:

IDENTIFICAÇÃO:	
1. NÚMERO DE ORDEM _____	<input type="text"/>
2. NÚMERO DO PRONTUÁRIO: _____	<input type="text"/>
3. DATA DE INTERNAÇÃO: _____	<input type="text"/>
- Dados Sócio-Demográficos complementares	
4. Sexo:	<input type="text"/>
Masculino.....1	
Feminino.....2	
5. Idade: ____ anos	<input type="text"/>
6. Data de nascimento _____	<input type="text"/>
7. Cor da pele:	<input type="text"/>
Branca ---1 Negro---2 outras---3 IGN---9	
DADOS CLÍNICOS	
9. Infectado pelo HIV	<input type="text"/>
Sim -----1	
Não -----2	
Ignorado---9	
10. Sítio de Tuberculose	<input type="checkbox"/>
Disseminada ----- 1	
Pulmonar Miliar ----- 2	
Pulmonar -----3	
Ganglionar -----4	
Coluna -----5	
Outros ossos ----- 6	
Pele ----- 7	
Linfonodos ----- 8	
Intestinal ----- 9	
Peritoneal -----10	
SNC -----11	
Pleural -----12	
Pleuropulmonar -----13	
11- ETILISMO: Faz uso de álcool	<input type="text"/>
Uso social -----1	
Uso pesado- -----2	
Não -----3	
Ignorado -----9	

IDENT:

<p>13-- Outros</p> <p>15. Comorbidade:</p> <p>1- HAS</p> <p>2-DM</p> <p>3-DISLIPIDEMIAS</p> <p>4-HEPATOPATIA CRÓNICA</p> <p>5-NEFROPATIA CRÓNICA</p> <p>6-ICC</p> <p>7-Não</p> <p>8-NA</p> <p>9-IGN</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>16. FATORES DE RISCO PARA A HEPATOTOXICIDADE</p> <p>Sim---1 Não---2 NA---3 IG---9</p> <p>1-Estado Nutricional DEFICIENTE</p> <p>2-Hemoglobina (ANEMIA)</p> <p>3-Hepatite A</p> <p>4-Hepatite B</p> <p>5-Hepatite C</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>17. Contagem de linfócitos T CD4+ mais recente ___ e ___ % linfócitos Totais</p> <p>Data da coleta ___/___/___</p> <p>18. Carga viral para o HIV ___ cópias por mL data da coleta ___/___/___</p> <p>___ Log ___ método do exame</p>	
<p>19. Início do Tratamento:- ESQUEMA I ___/___/___</p> <p>20. Peso do paciente -----</p> <p>21. ESPECIFICAR ESQUEMA: esquema1 sim---1 não---2 NA---3 IG---9</p> <p>Rifampicina -----</p> <p>Isoniazida -----</p> <p>Pirazinamida -----</p> <p>22. DOSE DO MEDICAMENTO POR PESO DO PACIENTE</p> <p>Rifampicina -----</p> <p>Isoniazida -----</p> <p>Pirazinamida-----</p> <p>23. Esquema usado para tratamento após suspensão do ESQUEMA1 Data ___/___/___</p>	<p><u> </u></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>

IDENT:

24. Data da alta hospitalar / /

EVOLUÇÃO

Condições de alta hospitalar

- Melhorado 1
- Transferido 2
- Óbito 3
- Ignorado 9

25. Se óbito qual a data? / /

26. O paciente fazia uso regular de Antiretroviral (TAR) uso regular no momento da internação?

Sim---1 Não---2 Não indicado---3 IG---9

Tempo de uso TAR:

27. Antiretrovirais utilizados: Opções: sim---1 não---2 NA---3 IGN---9

Se sim quais

INIBIDORES DA TRNSCRIPTASE REVERSA NUCLEOSIDEOS

ZIDOVUDINE= AZT-----

DIDANOZINE= DDI-----

ZALCITABINE= DDC-----

LAMIVUDINE= 3TC-----

ESTAVUDINE= D4T-----

ABACAIVIR= ABC-----

INIBIDORES DA PROTEASE

SAQUINAVIR= SQV-----

INDINAVIR= IDV-----

RITONAVIR= RTV-----

28. HÁ REGITRO DE USO REGULAR DE ALGUM MEDICAMENTO HEPATOTOXICO COMO:

Fenobarbital, metildopa, paracetamol, cetoconazol, fluconazol e outros; exceto isoniazida, rifampicina, pirazinamida e Terapia antiretroviral de alta potência.

Sim---1 não---2 NA---3 IG---9

Se sim, especifique-os (nome e tempo de uso):

29. EXAMES LABORATORIAIS AUMENTADOS

TGO ----- 1—Antes de iniciar tratamento

TGP ----- 2—Início do tratamento

FA ----- 3—Meio do tratamento

GGT ----- 4—Não aumentaram

BT ----- 9-- IGN

30. DADOS CLÍNICOS PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE

B.1. Pesquisa de BAAR no escarro - () 1-positivo 2-negativo.

Apêndice B – Tabelas

TABELA 18

Comparação dos valores categorizados no TGO pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose coinfectedados pelo HIV internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=30)

Enzima hepática		TGO pós-tratamento		Total (%)
		Até 37 (%)	Acima de 37 (%)	
TGO pré-tratamento	Até 37	4 (19,0)	17 (81,0)	21 (100,0)
	Acima de 37	1 (11,1)	8 (88,9)	9 (100,0)
Total		5 (16,7)	25 (83,3)	30 (100,0)

* Valor-p Teste *McNemar* < 0,001.

TABELA 19

Comparação dos valores categorizados no TGP pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose coinfectedados pelo HIV internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=30)

Enzima hepática		TGP pós-tratamento		Total (%)
		Até 65 (%)	Acima de 65 (%)	
TGP pré-tratamento	Até 65	5 (18,5)	22 (81,5)	27 (100,0)
	Acima de 65	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)
Total		6 (20,0)	24 (80,0)	30 (100,0)

* Valor-p Teste *McNemar* < 0,001.

TABELA 20

Comparação dos valores categorizados no FA pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose coinfected pelo HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=27)

Enzima hepática		FA pós-tratamento		Total n (%)
		Até 136 n (%)	Acima de 136 n (%)	
FA pré-tratamento	Até 136	8 (44,4)	10 (55,6)	18 (100,0)
	Acima de 136	1 (11,1)	8 (88,9)	9 (100,0)
Total		9 (33,3)	18 (66,7)	27 (100,0)

* Valor-p Teste *McNemar* =0,012.

TABELA 21

Comparação dos valores categorizados no GGT pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose coinfected pelo HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007(n=22)

Enzima hepática		GGT pós-tratamento		Total (%)
		Entre 5 e 85 (%)	Acima de 85 (%)	
GGT pré-tratamento	Entre 5 e 85	1 (20,0)	4 (80,0)	5 (100,0)
	Acima de 85	0 (0,0)	17 (100,0)	17 (100,0)
Total		1 (4,5)	21 (95,5)	22 (100,0)

* Valor-p Teste *McNemar* =0,125.

TABELA 22

Comparação dos valores categorizados no BT pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose coinfected pelo HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=21)

Enzima hepática		BT pós-tratamento		Total n (%)
		Até 1 n (%)	Acima de 1 n (%)	
BT pré-tratamento	Até 1	5 (20,0)	20 (80,0)	25 (100,0)
	Acima de 1	0 (0,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
Total		5 (17,9)	23 (82,1)	28 (100,0)

* Valor-p Teste *McNemar* <0,001.

TABELA 23

Comparação dos valores categorizados no TGO pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose sem infecção HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=132)

Enzima hepática		TGO pós-tratamento		Total n (%)
		Até 37 n (%)	Acima de 37 n(%)	
TGO pré-tratamento	Até 37	62 (54,9)	51 (45,1)	113 (100,0)
	Acima de 37	1 (5,6)	17 (94,4)	18 (100,0)
Total		63 (48,1)	68 (51,9)	131 (100,0)

* Valor-p Teste *McNemar* < 0,001.

TABELA 24

Comparação dos valores categorizados no TGP pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose sem infecção HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=132)

Enzima hepática		TGO pós-tratamento		Total n (%)
		Até 65 n (%)	Acima de 65 n(%)	
TGO pré-tratamento	Até 65	65 (52,8)	58 (47,2)	123 (100,0)
	Acima de 65	1 (11,1)	8 (88,9)	9 (100,0)
Total		66 (50,0)	66 (50,0)	132 (100,0)

* Valor-p Teste *McNemar* < 0,001.

TABELA 25

Comparação dos valores categorizados no FA pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose sem infecção HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período 2005 a 2007 (n=107)

Enzima hepática		FA pós-tratamento		Total n (%)
		Até 136 n (%)	Acima de 136 n (%)	
FA pré-tratamento	Até 136	56 (77,8)	16 (22,2)	72 (100,0)
	Acima de 136	5 (14,3)	30 (85,7)	35 (100,0)
Total		61 (57,0)	46 (43,0)	107 (100,0)

* Valor-p Teste *McNemar* = 0,027.

TABELA 26

Comparação dos valores categorizados no GGT pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose sem infecção HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=85)

Enzima hepática		GGT pós-tratamento		Total n(%)
		Entre 5 e 85 n (%)	Acima de 85 n (%)	
GGT pré- trata- mento	Entre 5 e 85	28 (62,2)	17 (37,8)	45 (100,0)
	Acima de 85	1 (2,5)	39 (97,5)	40 (100,0)
Total		29 (34,1)	56 (65,9)	85 (100,0)

* Valor-p Teste *McNemar* <0,001.

TABELA 27

Comparação dos valores categorizados no BT pré e pós-tratamento entre os pacientes com tuberculose sem infecção HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil, no período de 2005 a 2007 (n=124)

Enzima hepática		BT pós-tratamento		Total
		Até 1	Acima de 1	
BT pré- trata- mento	Até 1	56 (47,5%)	62 (52,5%)	118 (100,0%)
	Acima de 1	3 (50,0%)	3 (50,0%)	6 (100,0%)
Total		59 (47,6%)	65 (52,4%)	124 (100,0%)

* Valor-p Teste *McNemar* <0,001.

TABELA 28

Comparação das informações sociodemográficas e peso por hepatotoxicidade, entre pacientes com tuberculose sem infecção HIV, internados no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Brasil no período de 2005 a 2007 (n=132)

Variáveis sociodemográficas e peso		Hepatotoxicidade		Valor-p
		Sim (n=23) n=(%)	Não (n=7) n=(%)	
Sexo	Masculino	47 (50,0)	47 (50,0)	0,099*
	Feminino	13 (34,2)	25 (65,8)	
Idade		38 (34 – 50)	35 (27 – 41)	0,210**
Peso		55 (50 – 60)	50 (47 – 57)	0,176**

*Teste Qui-quadrado de *Pearson*

**Teste exato de *Fisher*

Anexo A – Parecer ético



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 456/08

Interessado(a): Prof. Jose Roberto Lambertucci
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de outubro de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da hepatotoxicidade ao esquema rifampicina, isoniazida, pirazinamida, usado no tratamento da tuberculose, em pacientes com e sem a síndrome da imunodeficiência humana adquirida, internados no Hospital Eduardo de Menezes em Belo Horizonte/MG no período de 2005 a 2007**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Parecer consubstanciado

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES - FHEMIG

PARECER CONSUBSTANCIADO

I – IDENTIFICAÇÃO

Título: Avaliação da hepatotoxicidade das drogas antituberculosas do esquema I em pacientes infectados pelo HIV

Pesquisadora responsável: Maria Natália Simão Saldanha de Magalhães Coca

Instituição onde a pesquisa será realizada: Hospital Eduardo de Menezes - FHEMIG

Data de reapresentação do projeto com correções solicitadas pelo CEP: abril de 2008, após reunião mensal do CEP, realizada em 09/04/2008.

II – SUMÁRIO

Segundo a autora, com a epidemia de aids, a prevalência da tuberculose tem aumentado no Brasil. O uso de medicamentos para o tratamento tanto da tuberculose quanto da infecção pelo HIV podem trazer danos hepáticos. Assim, torna-se relevante avaliar a frequência e os fatores de risco para a hepatotoxicidade em pacientes HIV positivos e em tratamento de tuberculose.

Essa pesquisa tem como objetivo avaliar a frequência e os fatores de risco para hepatotoxicidade ao esquema I do tratamento da tuberculose em pacientes infectados pelo HIV.

Como objetivos secundários, pretende-se:

- determinar o tempo de surgimento da hepatotoxicidade;
- avaliar a relação do esquema ARV utilizado e a hepatotoxicidade;
- avaliar tratamentos alternativos utilizados – ARV e tuberculostáticos;
- avaliar as alterações clínico-laboratoriais apresentadas;
- avaliar a gravidade da hepatotoxicidade;
- avaliar a relação do sítio da tuberculose e a hepatotoxicidade.

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, no qual serão avaliados os prontuários dos pacientes atendidos no Hospital Eduardo de Menezes no período de 2005 a 2007, conforme protocolo entregue com correções solicitadas pelo CEP.

Os sujeitos da pesquisa serão incluídos em dois diferentes grupos:

- pacientes em tratamento de tuberculose com esquema I, infectados pelo HIV;
- pacientes em tratamento de tuberculose com esquema I, sem infecção pelo HIV.

A pesquisadora responsável e seu orientador se comprometem a cumprir as exigências da Resolução CNS 196/96. Prevê a obtenção do consentimento livre e esclarecido dos sujeitos.

A partir de sua aprovação no comitê de ética, a previsão de duração da pesquisa é de 12 meses, conforme cronograma apresentado. Quanto aos custos, estes serão de total responsabilidade da pesquisadora, sem qualquer ônus para o Hospital Eduardo de Menezes. A pesquisa está vinculada a programa de pós-graduação - nível de mestrado - da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

III – PARECER

Trata-se de pesquisa que atende aos requisitos éticos explicitados na resolução CNS 196/96. A pesquisadora principal apresentou as correções exigidas pelo CEP, conforme explicitado abaixo:

Quanto ao projeto de pesquisa:

- incluiu referências bibliográficas que tratam do tema, embora não as tenha citado ao longo do texto;
- incluiu o orientador como co-responsável no protocolo de pesquisa;
- apresentou roteiro (formulário) para a coleta de dados no prontuário que atende à resolução CNS 196/96;
- incluiu adendo sobre recrutamento dos sujeitos, comprometendo-se a tentar contato para obtenção de consentimento livre esclarecido, porém, prevendo dificuldades pois trata-se de estudo retrospectivo;
- modificou o número de grupos de pacientes de três para dois, especificando os critérios de inclusão para cada grupo, eliminando problema anterior de critério de inclusão inadequado;
- definiu claramente o período de estudo, que passou a ser de 01/01/2005 a 31/12/2007.

Quanto ao TCLE:


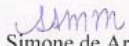
- incluiu título do projeto;
- incluiu nome e contato telefônico da pesquisadora responsável e do comitê de ética em pesquisa, assim como endereço deste último;
- realizou as demais alterações sugeridas.

Desta forma, a pesquisa encontra-se aprovada por este comitê. Solicitamos que seja apresentado relatório final da pesquisa ao CEP/HEM.

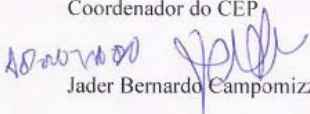
Belo Horizonte, 14 de maio de 2008.

Avaliadores

José Maurício Melo Araújo



Simone de Araújo Medina Mendonça

Coordenador do CEP


Jader Bernardo Campomizzi