

## Fatores de risco associados às reações adversas a medicamentos antituberculose\*

Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs

Láise Soares Oliveira Resende, Edson Theodoro dos Santos-Neto

### Resumo

Esta revisão buscou identificar a evidência científica disponível sobre os fatores de risco associados às reações adversas a medicamentos (RAM) antituberculose. Foi realizada uma revisão sistemática de estudos publicados entre 1965 a 2012 e indexados nas bases de dados MEDLINE e LILACS. Foram inicialmente selecionados 1.389 artigos. Após a leitura dos resumos, foram selecionados 85 estudos. Dos 85 estudos, 16 foram incluídos na revisão. Os fatores de risco de RAM foram idade > 60 anos, esquemas de tratamento, alcoolismo, anemia, coinfeção pelo HIV e deficiência de sódio, ferro e albumina. Os fatores de proteção contra RAM hepáticas foram o sexo masculino (OR combinada = 0,38; IC95%: 0,20-0,72) e o fenótipo acetilador rápido/intermediário da N-acetiltransferase 2 (OR combinada = 0,41; IC95%: 0,18-0,90). Há, portanto, evidências para subsidiar o manejo de RAM antituberculose nos serviços de saúde pública.

**Descritores:** Tuberculose; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Antituberculosos; Revisão.

### Abstract

This review sought to identify the available scientific evidence on risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. We performed a systematic review of studies published in the 1965-2012 period and indexed in the MEDLINE and LILACS databases. A total of 1,389 articles were initially selected. After reading their abstracts, we selected 85 studies. Of those 85 studies, 16 were included in the review. Risk factors for adverse reactions to antituberculosis drugs included age > 60 years, treatment regimens, alcoholism, anemia, and HIV co-infection, as well as sodium, iron, and albumin deficiency. Protective factors against hepatic adverse effects of antituberculosis drugs included being male (combined OR = 0.38; 95% CI: 0.20-0.72) and showing a rapid/intermediate N-acetyltransferase 2 acetylator phenotype (combined OR = 0.41; 95% CI: 0.18-0.90). There is evidence to support the need for management of adverse reactions to antituberculosis drugs at public health care facilities.

**Keywords:** Tuberculosis; Drug-related side effects and adverse reactions; Antitubercular agents; Review.

### Introdução

O progresso tecnológico do tratamento da tuberculose (TB) tem sido pequeno. O tratamento medicamentoso de primeira linha (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol – RHZE) é a principal estratégia terapêutica para o controle da doença, pois apresenta eficácia superior a 95% em doentes suscetíveis aos medicamentos.<sup>(1)</sup>

O regime de tratamento atualmente utilizado em países em desenvolvimento consiste na associação de quatro medicamentos (RHZE), na apresentação de comprimido com dose fixa combinada, na fase intensiva do tratamento, com o objetivo de reduzir a resistência primária à associação de isoniazida e rifampicina e de

melhorar a adesão ao tratamento.<sup>(1,2)</sup> No entanto, os problemas relacionados à interrupção e ao abandono do tratamento persistem e culminam em aumento da morbidade e mortalidade da TB.<sup>(3,4)</sup>

Os resultados negativos do tratamento da TB, além de causar danos individuais, põem em risco a saúde pública, uma vez que podem proporcionar um prolongamento da infecção, aumentando assim a possibilidade de transmissão de bacilos multirresistentes. Em virtude disso, os fatores associados ao insucesso do tratamento têm sido pesquisados para aperfeiçoar terapias e melhorar o prognóstico.<sup>(5)</sup>

\*Trabalho realizado na Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

Endereço para correspondência: Edson Theodoro dos Santos-Neto. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo. Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, CEP 29043-260, Vitória, ES, Brasil. Tel. 55 27 3335-7225. E-mail: edsontheodoro@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 23/5/2014. Aprovado, após revisão, em 5/1/2015.

A reação adversa a medicamentos (RAM) é definida pela Organização Mundial da Saúde.<sup>(6)</sup> No Brasil, o Ministério da Saúde divide as reações adversas aos medicamentos antituberculose em dois grandes grupos, considerando a gravidade. Os efeitos menores, que ocorrem em 5 a 20% dos casos, são assim classificados porque não implicam modificação imediata do esquema padronizado e, em sua maioria, requerem medidas que podem ser tomadas em unidades básicas de saúde. Os efeitos maiores são menos frequentes (isto é, ocorrem em 3 a 8% dos casos) e implicam interrupção ou alteração do tratamento, demandando atendimento especializado.<sup>(1,7)</sup>

Segundo as diretrizes brasileiras para TB, os eventos adversos aos medicamentos antituberculose são multifatoriais. Porém, os maiores determinantes desses eventos são a dose, os horários de administração dos medicamentos, a idade (a partir da quarta década de vida), o estado nutricional (perda de mais de 15% do peso corporal), o etilismo (ingestão diária de álcool > 101 mL), a função hepática e renal e a coinfeção pelo HIV.<sup>(1,8,9)</sup>

Nas últimas décadas, tem aumentado a preocupação com a adesão dos pacientes às terapias antituberculose,<sup>(10)</sup> o que justifica a realização de estudos sobre o tema, visto que as reações adversas durante o tratamento da TB são um dos principais fatores associados ao abandono. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi identificar evidências científicas dos fatores de risco associados às reações adversas decorrentes do uso de medicamentos antituberculose.

## Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática, em que se buscaram publicações científicas em bibliotecas eletrônicas sobre fatores de risco associados à ocorrência de reações adversas relacionadas ao uso de medicamentos antituberculose. Utilizou-se a base LILACS para a consulta dos periódicos indexados no período entre janeiro de 1982 e abril de 2013 e a base MEDLINE no período de janeiro de 1965 a abril de 2013. A estratégia de busca foi construída por meio de palavras-chave existentes no MeSH (para a base MEDLINE) e no DeCS (para a base LILACS), combinadas com os operadores booleanos apropriados (OR, AND e NOT), de acordo com o Quadro 1.

Considerando que a busca nas bases de dados contemplou um período bastante amplo, não houve a necessidade de se fazer nova busca por referência cruzada dos artigos incluídos na análise. A busca por teses e dissertações foi realizada de forma concomitante na base LILACS, sendo feita a escolha pelo artigo sempre que a publicação estivesse em duplicata.

Na etapa de seleção, os artigos identificados foram submetidos a uma triagem inicial por meio da leitura do título e do resumo. Os critérios de inclusão empregados foram: ter resumo disponível; ter sido publicado em inglês, espanhol ou português; ser um estudo realizado somente em seres humanos; ser um estudo original, quantitativo, sendo excluídos os estudos de revisão sistemática e/ou meta-análise, além de relatos de casos; ser realizado em indivíduos maiores de 10 anos, uma vez que o esquema de tratamento preconizado para crianças difere daquele recomendado a adultos; ser um

**Quadro 1** – Estratégias de busca por artigos nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca
MEDLINE	((“tuberculosis, pulmonary”[MeSH Terms]) AND ((“rifampin”[MeSH Terms] OR “rifampin”[All Fields]) OR (“isoniazid”[MeSH Terms] OR “isoniazid”[All Fields]) OR (“pyrazinamide”[MeSH Terms] OR “pyrazinamide”[All Fields]) OR (“ethambutol”[MeSH Terms] OR “ethambutol”[All Fields]) OR (“antitubercular agents”[MeSH Terms] OR (“antitubercular”[All Fields] AND drug[All Fields])) OR (RHZ[All Fields] OR RHZE[All Fields])) AND ((“toxicity”[Subheading] OR “toxicity”[All Fields]) OR (“chemically induced”[Subheading] OR “chemically induced”[All Fields]) OR (“contraindications”[Subheading] OR “contraindications”[All Fields]) OR (“complications”[Subheading] OR “complications”[All Fields]) OR (“adverse effects”[Subheading] OR “adverse effects”[All Fields]) OR (“poisoning”[Subheading] OR “poisoning”[All Fields] OR “poisoning”[MeSH Terms])) AND (abstract[text] AND (“1982/01/01”[PDAT] : “2013/04/30”[PDAT]) AND “humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND “adult”[MeSH Terms])
LILACS	“tuberculose pulmonar” [Descritor de assunto] and rifampicina or “isoniazida” or “pirazinamida” or “etambutol” or “drogas antituberculose” or “RHZ” or “RHZE” [Descritor de assunto] and “reacao adversa a medicamento” or “intoxicacao” or “toxicidade” or “/efeitos adversos” or efeito colateral [Palavras]

estudo realizado em indivíduos portadores de TB pulmonar não multirresistente, causado pelo *Mycobacterium tuberculosis*, incluindo os portadores de TB latente; ser um estudo envolvendo pelo menos um dos medicamentos do esquema de tratamento preconizado pela Organização Mundial da Saúde e pelo Ministério da Saúde do Brasil (isto é, rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol); apresentar descrição ou referência aos estimadores que testam a associação entre RAM e fator de risco.

Para cada critério, havia duas opções de resposta: sim ou não. O artigo foi incluído somente quando apresentou resposta positiva em todos os itens. Em caso de dúvida quanto ao atendimento dos critérios, os estudos foram selecionados para serem lidos na íntegra. Assim, foram selecionados 85 artigos, sendo 2 oriundos da base LILACS e o restante da base MEDLINE. Apenas 1 artigo não foi localizado na íntegra.

Em grande parte dos artigos, as estatísticas que relacionavam as RAM com seus respectivos fatores de risco não haviam sido calculadas. Por isso, os dados foram processados no programa estatístico Epi Info, versão 3.5.3, no qual foram calculadas as OR como medidas de risco entre os diversos fatores e as RAM, com IC95%. Além disso, foi aplicado o teste do qui-quadrado de Pearson, com a correção de Yates, ou o teste exato de Fisher bicaudal ( $n < 5$ ). As meta-análises foram realizadas por meio do teste de Mantel-Haenszel e do cálculo da OR combinada (ORc). Em todas as análises, considerou-se o nível de significância de 5%.

## Resultados

Foram identificados 1.389 artigos: 20 na base LILACS e 1.369 na base MEDLINE. Foram encontrados 2 estudos em duplicata. As duplicatas foram excluídas da análise, totalizando 1.387 estudos avaliados.

Foram selecionados 84 artigos para leitura completa por dois avaliadores independentes, que levaram em conta quatro critérios: 1) o estudo realmente fora realizado em indivíduos maiores de 10 anos de idade, uma vez que essa informação estava ausente em grande parte dos resumos; 2) o estudo apresentava análise de reação adversa a medicamentos antituberculose utilizando os termos RAM, efeito colateral, toxicidade ou efeito adverso; 3) o estudo apresentava perda amostral menor que 20% nas análises de interesse; 4) o estudo apresentava medidas de associação entre

RAM e algum fator de risco ou permitia que se calculassem tais medidas. Foram incluídos na análise somente os artigos que apresentaram resposta positiva em todos os itens.

Foram excluídos 68 artigos. Desses, 21 foram excluídos por não preencherem critérios estabelecidos na etapa de seleção; muitas informações não estavam claras nos resumos e só foram esclarecidas após a leitura completa dos artigos; 14 foram excluídos por terem sido realizados em indivíduos menores de 10 anos de idade; 6 foram excluídos por não terem descrito qualquer reação adversa a medicamentos antituberculose; 21 foram excluídos por apresentarem perda amostral maior que 20% e 6 foram excluídos por não possuírem medidas de associação entre RAM e fatores de risco ou por não possuírem dados para realizar os cálculos. Isso resultou na inclusão de 16 artigos para a análise. O processo de seleção de artigos foi realizado com o auxílio do programa Microsoft Office Excel 2010 e é ilustrado na Figura 1.

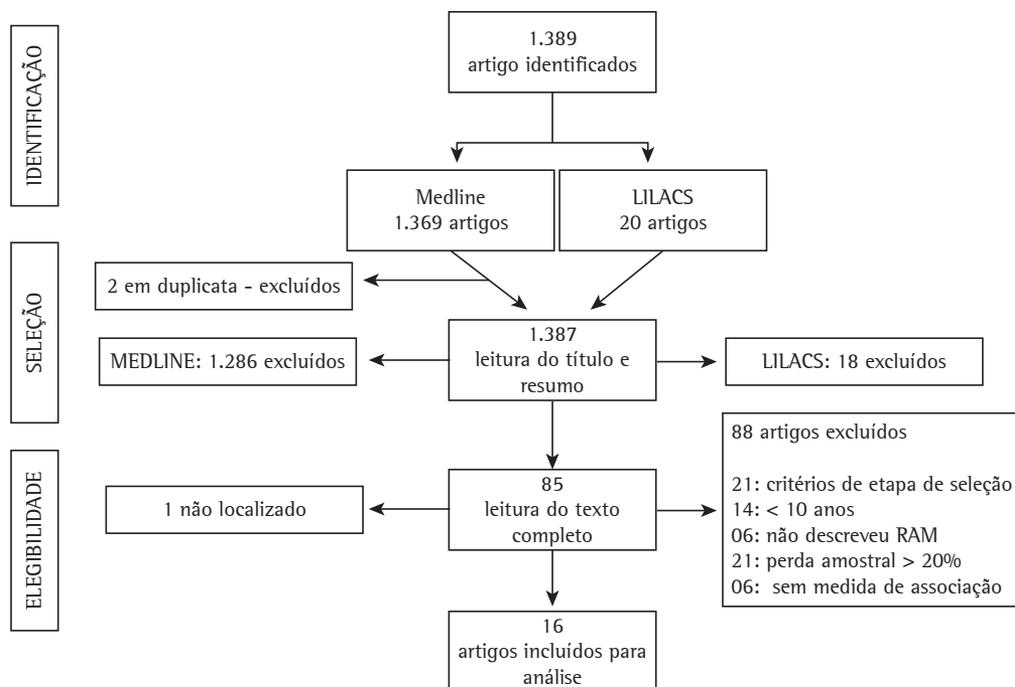
Quanto à localização geográfica dos estudos, a maioria (63%) foi conduzida no continente asiático, 2 estudos foram realizados na América Latina, 2 na América do Norte, 1 na Europa e 1 no continente africano. A Tabela 1 descreve as características gerais dos estudos incluídos na revisão.

Em relação ao período de realização das pesquisas, 56% dos estudos foram realizados nos últimos dez anos, sendo 4 estudos realizados nas décadas de 1980 e 1990. Todos estavam disponíveis no idioma inglês. Seguiram um desenho longitudinal 63% dos estudos, dos quais apenas 2 eram ensaios clínicos.

O tamanho das amostras foi mensurado para o delineamento proposto em cada estudo. A menor amostra consistiu em 100 indivíduos,<sup>(11,12)</sup> ao passo que a maior consistiu em 908 indivíduos.<sup>(13)</sup>

Dois estudos envolveram indivíduos portadores de TB latente em esquema de tratamento quimioprolático. Deve-se ressaltar que houve variação quanto ao tratamento empregado em indivíduos com a doença desenvolvida, seja pelos tipos de fármacos utilizados no esquema ou pela dose e frequência das tomadas e duração do tratamento.

Em relação à faixa etária dos participantes dos estudos, grande parte apresentou uma alta variabilidade e pouca especificação.<sup>(14-20)</sup> Também é importante ressaltar que cerca de 70% dos



**Figura 1** - Fluxograma de seleção dos artigos

estudos foram realizados em indivíduos em regime de tratamento hospitalar,<sup>(11,14-18,20-25)</sup> enquanto outros ocorreram em nível ambulatorial<sup>(21,26)</sup> e não especificado em 1.<sup>(19)</sup>

Os resultados da análise estatística permitiram identificar os fatores de risco associados às reações adversas decorrentes do uso de medicamentos antituberculose: sexo; raça/etnia; nacionalidade; idade; peso; estado civil; esquema de tratamento; fatores genéticos; anemia; coinfeção pelo HIV, HBV ou HCV; diabetes; doença hepática; hipoalbuminemia; hiponatremia; linfopenia e uso de álcool, tabaco ou drogas ilícitas.

A Tabela 2 descreve os fatores que apresentaram associação estatística significativa com as RAM. As RAM foram agrupadas por sistema anatômico humano: gastrointestinais, neurológicas, imunológicas, hepáticas e outras reações.

Em relação às RAM gastrointestinais, foram estudadas náuseas, vômitos, indigestão, diarreia e outras não especificadas. Apenas a coinfeção pelo HIV apresentou-se como um fator de risco, com significância estatística para o desenvolvimento de diarreia.<sup>(20)</sup>

As RAM neurológicas avaliadas nos estudos foram vertigem e outras não especificadas. No entanto, não houve associação com significância estatística.<sup>(21)</sup>

Quanto às RAM imunológicas, os estudos analisaram febre, herpes zoster, sarcoma de Kaposi, candidíase oral, síndrome inflamatória imune e outras não especificadas. A coinfeção pelo HIV apresentou-se como um fator de risco para a ocorrência de sarcoma de Kaposi e candidíase oral.<sup>(20)</sup> A febre foi uma RAM comumente relatada nos estudos, apresentando os seguintes fatores de risco associados com significância estatística: a anemia, a hipoalbuminemia, a hiponatremia, o alcoolismo e a coinfeção pelo HIV.<sup>(16)</sup>

As RAM hepáticas foram as mais pesquisadas nos estudos, incluindo icterícia, hepatite, hepatotoxicidade e hepatotoxicidade induzida por drogas. Os esquemas rifampicina+estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses; rifampicina+estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses, seguidos de estreptomicina+isoniazida+pirazinamida duas vezes por semana durante 2 meses; e estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses, seguidos de estreptomicina+isoniazida+pirazinamida duas vezes por semana durante 2 meses, quando comparados entre si, funcionaram como fatores de proteção estatisticamente significantes para o desenvolvimento de icterícia.<sup>(13)</sup> A quimioprofilaxia primária foi também considerada um fator de

**Tabela 1** – Estudos incluídos na revisão sistemática, realizados no período entre 1965 e 2012.

Autor	Desenho do estudo	Faixa etária (anos)	Amostra (n)	Tipo de população	Período de estudo	Local do estudo	Esquema de tratamento	Análise estatística
Ai et al. <sup>(14)</sup>	Caso-controle	≤ 60 e > 60	639	Ambulatorial	Junho de 2006 a março de 2007	China	RHZE durante 2 meses + RH durante 4 meses	Análises univariada e multivariada não especificadas
Baghaei et al. <sup>(15)</sup>	Coorte populacional	< 65 e ≥ 65	761	Hospitalar	Janeiro de 2006 a janeiro de 2008	Irã	RHZE durante 6 meses	X <sup>2</sup> , teste exato de Fisher, teste de Mann-Whitney e regressão logística
Barnes et al. <sup>(16)</sup>	Coorte	≥ 15	161	Hospitalar	Junho de 1984 a março de 1985	EUA	Não demonstrado	X <sup>2</sup> e teste exato de Fisher
Cantalice Filho et al. <sup>(17)</sup>	Caso-controle	15-49 e ≥ 60	581	Hospitalar	Janeiro de 1980 a dez de 1996	Brasil	RHZ durante 2 meses + RH durante 4 meses	X <sup>2</sup> e teste exato de Fisher
Cho et al. <sup>(18)</sup>	Coorte	51,2 ± 17,5 46,7 ± 18,4	132	Hospitalar	Junho de 2004 a dez de 2005	Coreia do Sul	RHZE durante 2 meses+ HRE durante 4 meses	Teste de Mann-Whitney, X <sup>2</sup> , exato de Fisher
HKCS/BMRC <sup>(19)</sup>	Ensaio clínico	≥ 15	620	Não especificado	Outubro de 1984 a outubro de 1986	China	SHRZ (3x/ semana por 6 meses)	Frequência relativa (%) e absoluta (n), análise univariada não especificada
Kelly et al. <sup>(20)</sup>	Coorte	Média de 34.9 e 41.7	187	Hospitalar	Novembro de 1991 a maio de 1993	África	SHRZ durante 2 meses/TH durante 6 meses	Método de Kaplan-Meier, análises univariada e multivariada não especificadas
Khalili et al. <sup>(11)</sup>	Caso-controle	18-86	100	Hospitalar	Setembro de 2006 a março de 2009	Irã	RHZE durante 2 meses + RH durante 4 meses	X <sup>2</sup>
Lee et al. <sup>(21)</sup>	Coorte retrospectiva	18-84	148 (TB latente)	Ambulatorial/ Hospitalar	Abril de 1999 a março de 2001	EUA	RZ durante 2 meses	Frequência relativa (%) e absoluta (n), risco relativo e análise multivariada
Nanashima et al. <sup>(12)</sup>	Seccional (randomizado)	22-94	100	Hospitalar	Mai de 2005 a setembro de 2006	Japão	H (400 mg/dia) + R (450 mg/dia)	Teste de Mann-Whitney, X <sup>2</sup> , teste exato de Fisher e regressão logística

**Tabela 1** – Continuação...

Autor	Desenho do estudo	Faixa etária (anos)	Amostra (n)	Tipo de população	Período de estudo	Local do estudo	Esquema de tratamento	Análise estatística
Martínez Sanchis et al. <sup>(22)</sup>	Coorte	11 - > 64	198 (TB latente)	Hospitalar	Dezembro de 1996 a dezembro de 2002	Espanha	H 300 mg/dia (2 ou 6 meses)	X <sup>2</sup> , teste exato de Fisher e regressão logística
Sharma et al. <sup>(23)</sup>	Coorte	16-80	346	Hospitalar	1996-2000	Índia	RHZE	X <sup>2</sup> e regressão logística
Sirinak et al. <sup>(24)</sup>	Coorte	≥ 18	769	Hospitalar	Mai de 2005 a setembro de 2006	Tailândia	RHZE	Análise univariada não especificada e regressão logística
Teixeira et al. <sup>(25)</sup>	Caso-controle	> 18	167	Hospitalar	1998-2008	Brasil	H (400 mg/dia) + outros	Teste de Mann-Whitney, X <sup>2</sup> , teste exato de Fisher, teste t de Student etc.
Teleman et al. <sup>(26)</sup>	Coorte retrospectiva	16-82	783	Ambulatorial	Janeiro de 1998 a dezembro de 1998	Singapura	RHZ durante 9 meses + E ou S	Teste de Mann-Whitney, X <sup>2</sup> , teste exato de Fisher e regressão logística
No authors listed <sup>(13)</sup>	Ensaio clínico	≥ 12	908	Ambulatorial	Não especificado	Índia	R3/R5/Z5	Frequência relativa (%) e absoluta (n), análise univariada não especificada

TB: tuberculose; HKCS: *Hong Kong Chest Service*; BMRC: *British Medical Research Council*; R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomicina; T: tiacetazona; R3: rifampicina+estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses; R5: rifampicina+estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses, seguidos de estreptomicina+isoniazida+pirazinamida duas vezes por semana durante 2 meses; Z5: estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses, seguidos de estreptomicina+isoniazida+pirazinamida duas vezes por semana durante 2 meses; e X<sup>2</sup>: teste do qui-quadrado.

proteção para a ocorrência de hepatotoxicidade, com significância estatística.<sup>(22)</sup>

A associação dos fatores genéticos com as RAM hepáticas foi avaliada em 5 estudos. A presença do fenótipo acetilador lento de N-acetiltransferase 2 (NAT2) apresentou-se como fator de risco estatisticamente significativo em relação à ocorrência de hepatite.<sup>(25)</sup> Por outro lado, o fenótipo acetilador rápido/intermediário de NAT2 demonstrou ser um fator de proteção para a hepatotoxicidade.<sup>(11,18)</sup> Além disso, a presença dos genótipos C/C em rs2070401 em BACH1 e G/A ou A/A em rs4720833 em MAFK mostrou-se

como um fator de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade induzida por drogas.<sup>(12)</sup>

Apenas 3 estudos apresentaram associação estatística significativa entre os fatores sociodemográficos e as RAM hepáticas. Um estudo identificou que a idade menor que 65 anos é um fator de proteção para o desenvolvimento de hepatite,<sup>(15)</sup> ao passo que outro demonstrou que a idade ≤ 60 anos é um fator de proteção para a hepatotoxicidade induzida por drogas.<sup>(26)</sup> O sexo masculino foi um fator de proteção estatisticamente significativo contra o desenvolvimento da hepatotoxicidade.<sup>(21)</sup>

**Tabela 2** – Associações estatisticamente significantes entre fatores de risco e reações adversas aos medicamentos antituberculose nos estudos incluídos na revisão, realizados no período entre 1965 e 2013.

Autor	Fator de risco	RAM	OR	IC95%	X <sup>2</sup> (correção de Yates) ou Fisher bicaudal	Valor de p	
Kelly et al. <sup>(20)</sup>	HIV Presente Ausente	Diarreia + 42 10	Diarreia – 83 52	2,63	1,17-6,37	5,461	0,019
Barnes et al. <sup>(16)</sup>	Hiponatremia Presente Ausente	Febre + 9 5	Febre – 22 51	16,6	3,95-146,80	Fisher bicaudal	0,000
Barnes et al. <sup>(16)</sup>	Hipoalbuminemia Presente Ausente	Febre + 88 18	Febre – 24 30	6,11	2,74-13,68	23,545	0,000
Barnes et al. <sup>(16)</sup>	Alcoolismo Presente Ausente	Febre < 7 dias 10 4	Febre > 7 dias 23 48	5,22	1,30-24,76	Fisher bicaudal	0,014
Barnes et al. <sup>(16)</sup>	Anemia Presente Ausente	Febre < 7 dias 14 0	Febre > 7 dias 54 59	∞	3,3804 a ∞	Fisher bicaudal	0,000
Barnes et al. <sup>(16)</sup>	Hiponatremia Presente Ausente	Febre < 7 dias 9 5	Febre > 7 dias 22 51	4,17	1,09-17,46	4,577	0,032
Barnes et al. <sup>(16)</sup>	Hipoalbuminemia Presente Ausente	Febre < 7 dias 14 0	Febre > 7 dias 54 19	∞	1,03 a ∞	Fisher bicaudal	0,034
Kelly et al. <sup>(20)</sup>	HIV Presente Ausente	Febre + 69 20	Febre – 56 42	2,59	1,31-5,19	7,850	0,005
Kelly et al. <sup>(20)</sup>	HIV Presente Ausente	Candidíase oral + 19 1	Candidíase oral – 106 61	10,93	1,64-461,62	Fisher bicaudal	0,004
Kelly et al. <sup>(20)</sup>	HIV Presente Ausente	Sarcoma de Kaposi + 10 0	Sarcoma de Kaposi – 115 62	∞	1,15 a ∞	Fisher bicaudal	0,032
Ai et al. <sup>(14)</sup>	Idade < 60 anos > 60 anos	RAM + 209 77	RAM – 288 65	0,61	0,41-0,91	6,136	0,013
Lee et al. <sup>(21)</sup>	Infecção recente Presente Ausente	Hepatotoxicidade + 13 1	Hepatotoxicidade – 66 68	13,39	1,89-577,38	Fisher bicaudal	0,002
No authors listed <sup>(13)</sup>	Esquema R3 R5 e Z5	Icterícia + 18 328	Icterícia – 279 283	0,06	0,03-0,09	190,15	0,000
No authors listed <sup>(13)</sup>	Esquema R5 R3 e Z5	Icterícia + 26 320	Icterícia – 281 281	0,08	0,05-0,13	170,83	0,000
No authors listed <sup>(13)</sup>	Esquema Z5 R3 e R5	Icterícia + 2 344	Icterícia – 302 260	0,01	0,00-0,02	Fisher bicaudal	0,000
Cho et al. <sup>(18)</sup>	NAT2 Acetilador rápido ou intermediário Acetilador lento	Hepatotoxicidade + 11 7	Hepatotoxicidade – 102 12	0,18	0,05-0,68	7,977	0,005
Khalili et al. <sup>(11)</sup>	NAT2 Acetilador rápido ou intermediário Acetilador lento	Hepatotoxicidade + 5 9	Hepatotoxicidade – 31 5	0,09	0,02-0,46	10,322	0,001

**Tabela 2** – Continuação...

Autor	Fator de risco	RAM	OR	IC95%	X <sup>2</sup> (correção de Yates) ou Fisher bicaudal	Valor de p	
Nanashima et al. <sup>(12)</sup>	Genótipo C/C no rs2070401 em BACH1 Genótipo G/A ou A/A no rs4720833 em MAFK	Hepatotoxicidade induzida por drogas +	Hepatotoxicidade induzida por drogas –	9,73	2,04-90,86	Fisher bicaudal	0,001
		Presente	37				
		Ausente	45				
Teixeira et al. <sup>(25)</sup>	Genótipo NAT2 acetilador lento ou outros	Hepatite +	Hepatite –	2,71	1,03-7,65	4,084	0,043
		18	64				
		8	77				
Baghaei et al. <sup>(15)</sup>	Idade	Hepatite +	Hepatite –	0,6	0,39-0,94	5,013	0,025
	< 65 anos	50	416				
	≥ 65 anos	49	246				
Teleman et al. <sup>(16)</sup>	Idade	Hepatotoxicidade induzida por drogas +	Hepatotoxicidade induzida por drogas –	0,04	0,00-0,17	37,264	0,000
	≤ 60 anos	26	613				
	> 60 anos	29	368				
No authors listed <sup>(13)</sup>	Esquema R3 R5 e Z5	Artralgia +	Artralgia –	0,66	0,49-0,88	8,164	0,004
		137	160				
		345	266				
No authors listed <sup>(13)</sup>	Esquema R5 R3 e Z5	Artralgia +	Artralgia –	0,55	0,41-0,74	17,158	0,000
		133	174				
		349	252				
No authors listed <sup>(13)</sup>	Esquema Z5 R3 e R5	Artralgia +	Artralgia –	2,85	2,11-3,87	49,89	0,000
		212	92				
		270	334				

RAM: reações adversas aos medicamentos; X<sup>2</sup>: teste do qui-quadrado; R3: rifampicina+estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses; R5: rifampicina+estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses, seguidos de estreptomicina+isoniazida+pirazinamida duas vezes por semana durante 2 meses; Z5: estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses, seguidos de estreptomicina+isoniazida+pirazinamida duas vezes por semana durante 2 meses; e NAT2: N-acetiltransferase 2.

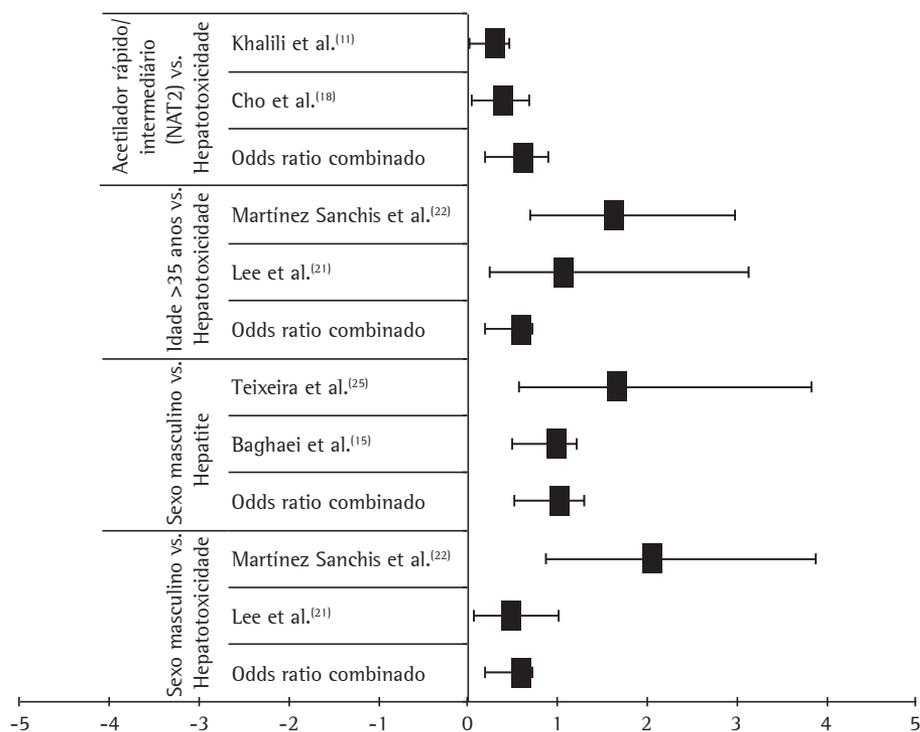
As outras RAM incluíram artralgia, exantema e reações não especificadas (desordens renais, icterícia, declínio da função auditiva, problemas hepáticos e erupção cutânea). Um estudo mostrou que a idade (< 60 anos) representou um fator de proteção estatisticamente significativa para a ocorrência das reações não especificadas.<sup>(14)</sup> Os esquemas rifampicina+estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses e rifampicina+estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses, seguidos de estreptomicina+isoniazida+pirazinamida duas vezes por semana durante 2 meses foram fatores de proteção para o desenvolvimento de artralgia; por outro lado, o esquema estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses, seguidos de estreptomicina+isoniazida+pirazi-

namida duas vezes por semana durante 2 meses foi um fator de risco para o desenvolvimento de artralgia.<sup>(13)</sup>

Os resultados das meta-análises (Figura 2) mostram que são fatores de proteção contra RAM hepáticas a presença do fenótipo acetilador rápido/intermediário de NAT2 (ORc = 0,41; IC95%: 0,18-0,90), a idade maior ou igual a 35 anos (ORc = 0,38; IC95%: 0,20-0,72) e pertencer ao sexo masculino (ORc = 0,38; IC95%: 0,20-0,72).

## Discussão

Nesta revisão, um estudo<sup>(13)</sup> demonstrou que um esquema terapêutico sem rifampicina foi um fator de risco para a ocorrência de artralgia. Esse achado sugere que a rifampicina pode, de forma indireta, oferecer proteção contra a artralgia.



**Figura 2** – Meta-análise dos fatores associados às reações adversas hepáticas a medicamentos antituberculose.

Os sintomas de dores articulares são considerados efeitos colaterais menores e, quando não relacionados à hiperuricemia, são frequentemente associados ao uso da pirazinamida e menos com uso de isoniazida.<sup>(8)</sup> Isso provavelmente se deve ao ácido pirazinoico, principal metabólito da pirazinamida, que inibe a secreção tubular renal do ácido úrico, causando aumento da sua concentração no soro e, consequentemente, dores articulares.<sup>(7)</sup> Em um estudo multicêntrico,<sup>(27)</sup> a artralgia foi relatada em 6 de 617 pacientes que receberam rifampicina, isoniazida e pirazinamida, mas em nenhum dos 445 pacientes que receberam rifampicina e isoniazida. Entretanto, é válido considerar que a maioria dos estudos incluídos nesta revisão (87,5%) apresentou esquemas de tratamento diferentes. Portanto, a combinação de tais estudos poderia gerar resultados equivocados, o que limita esta análise.

Foram incluídos na presente revisão 2 artigos que tratavam de TB latente em vez de TB ativa. Em um deles,<sup>(22)</sup> foi demonstrado que a quimioprofilaxia primária (isto é, o tratamento de pessoas predispostas a fim de evitar a infecção tuberculosa, ou seja, antes de o paciente apresentar resultado positivo na prova tuberculínica) com 300 mg de isoniazida e 50 mg de piridoxina

durante 2 meses foi um fator de proteção com significância estatística para a hepatotoxicidade quando comparada a quimioprofilaxia secundária (isto é, o tratamento da infecção tuberculosa latente, ou seja, de pacientes que apresentam resultado positivo na prova tuberculínica, mas que não estão doentes), que teve duração maior (isto é, de 6 meses).

A duração da exposição aos medicamentos pode ser um fator determinante para a ocorrência de RAM hepáticas, uma vez que quanto mais o organismo fica exposto aos metabólitos tóxicos, maior a chance de lesões graves. Um estudo realizado no ano de 2000 em Barcelona, Espanha, demonstrou que a duração do tratamento quimioprolifático associou-se ao aparecimento de efeitos tóxicos, porém não foi possível estabelecer uma relação com o tipo de fármaco utilizado.<sup>(28)</sup>

Há divergência entre estudos sobre a associação entre a coinfeção pelo HIV e a ocorrência de RAM durante o tratamento da TB.<sup>(10)</sup> As RAM estão geralmente relacionadas com o próprio sistema imunológico,<sup>(29)</sup> o que é explicado pela imunossupressão desses pacientes, bem como pelas vias de metabolização dos fármacos, que frequentemente geram compostos tóxicos. Assim, os achados de um estudo,<sup>(20)</sup> no qual a coinfeção

pelo HIV foi considerada um fator de risco para o desenvolvimento de diarreia, poderiam ser justificados.

A própria interação entre os medicamentos antituberculose pode ser responsável pela potencialização dos efeitos tóxicos no sistema gastrointestinal e hepático.<sup>(22)</sup> Breen et al.<sup>(30)</sup> não observaram diferença de incidência de hepatotoxicidade entre grupos com e sem HIV. Em outro estudo,<sup>(29)</sup> a coinfeção pelo HIV apresentou-se como fator de risco apenas para a hepatotoxicidade definida pelo aumento de três vezes do limite inferior normal da alanina aminotransferase.

Quanto ao uso de álcool, grande parte do álcool ingerido por seres humanos é metabolizada no fígado pela ação da enzima álcool desidrogenase. Essa enzima converte o álcool em acetaldeído, que, mesmo em pequenas concentrações, é tóxico para o organismo.<sup>(31,32)</sup> Há também evidências de que a indução da enzima citocromo P450 2E1 pelo etanol pode estar relacionada com a patogênese da doença hepática alcoólica.<sup>(33)</sup> Coca<sup>(29)</sup> relatou que o alcoolismo é fator de risco para a hepatotoxicidade. Entretanto, dentre os estudos que avaliaram o uso de álcool como fator de risco de hepatotoxicidade, nenhum demonstrou associação estatística significativa entre os dois.

Ser do sexo masculino, por outro lado, apresentou associação significativa com a hepatotoxicidade, sendo um fator de proteção e não de risco.<sup>(21)</sup> É possível que isso se deva à maior capacidade dos homens de metabolizar os fármacos, devido ao aumento (indução) da atividade microsomal de enzimas hepáticas, pela ação dos hormônios androgênicos.<sup>(31,34)</sup> Contudo, são necessários mais estudos sobre as variações dependentes do sexo no metabolismo dos fármacos para conclusões mais convincentes.

No tocante aos fatores genéticos, observou-se associação significativa entre o fenótipo de acetilação lenta da NAT2 (principal enzima responsável por metabolizar a isoniazida) e a hepatotoxicidade,<sup>(11,18)</sup> já que a manifestação desse fenótipo pode originar mais metabólitos hepatotóxicos.<sup>(31,35)</sup>

Cabe destacar que é possível que haja um viés de informação ao combinar resultados de estudos que avaliam a ocorrência de hepatotoxicidade durante o tratamento antituberculose, pois diversos estudos não utilizam critérios de diagnóstico de hepatotoxicidade, cuja gravidade varia de acordo com os valores das transaminases (hepatotoxicidade em grau I, II, III e IV).<sup>(29)</sup> No entanto, a maioria

dos estudos incluídos na presente revisão não fez referência aos critérios de diagnóstico utilizados para definir a hepatotoxicidade, o que se apresenta como uma limitação desta pesquisa.

As RAM gastrintestinais são as mais frequentes durante o tratamento da TB.<sup>(8)</sup> Sua causa pode estar associada ao próprio efeito químico dos antibacterianos, uma vez que podem agir sobre outras células humanas, além de atuar sobre as células bacterianas.<sup>(31,36)</sup> Podem, assim, provocar lesões teciduais no sistema nervoso central e periférico, fígado e sistema hematopoiético.<sup>(37)</sup> Porém, nesta revisão, os fatores associados a essas RAM, na sua maioria não apresentaram significância estatística.

A idade dos indivíduos foi um fator avaliado em muitos estudos (37,5%), porém esteve categorizada de forma diferente, utilizando os extremos de faixa etária. Segundo informações presentes em dois estudos,<sup>(14,15)</sup> os pacientes idosos (maiores de 60 ou 65 anos) possuem maior chance de ocorrência de RAM. Isso ocorre em virtude de os idosos apresentarem um metabolismo mais lento, causado pela atividade enzimática reduzida, diminuição da depuração hepática e disponibilidade reduzida de cofatores endógenos essenciais.<sup>(31,34)</sup> No entanto, um dos estudos supracitados<sup>(14)</sup> apresentou uma limitação para essa análise, pois não categorizou de forma separada as RAM nos indivíduos participantes. Outra limitação está relacionada com os resultados de dois estudos.<sup>(21,22)</sup> Embora numericamente a combinação desses resultados tenha gerado significância na meta-análise, evidenciando que a idade maior ou igual a 35 anos é um fator de proteção aos usuários de medicamentos antituberculose para o desenvolvimento de RAM hepáticas, deve ser avaliada com cautela, visto que a opção dos autores em não agrupar os participantes em grupos populacionais distintos (como idosos e não idosos) é um fator conflitante para análise. Os autores justificam esse agrupamento pelo limitado tamanho da amostra, com menos de 15% de adultos maiores de 50 anos de idade.

No tocante ao ano de realização, os estudos incluídos nesta revisão foram realizados em um período extenso (1986-2012). O principal ponto negativo detectado nas publicações muito antigas (década de 1980 e 1990) foi o menor rigor metodológico, visto que geralmente não havia especificação sobre o cálculo amostral, perdas de seguimento, descrição das variáveis

independentes, técnica estatística empregada, aspectos éticos e características do grupo estudado. Outro problema detectado é que, em nenhum dos estudos, o ano da publicação correspondia ao ano em que a investigação fora conduzida. Alguns autores que estudam viés de publicação consideram que o tempo transcorrido entre a realização e a publicação do estudo é um fator importante e está relacionado com resultados sem significância estatística.<sup>(10)</sup>

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão foi observacional. Foram incluídos apenas dois ensaios clínicos.<sup>(13,19)</sup> Os estudos observacionais são importantes em virtude de seu caráter exploratório, que permite fazer inferências. No entanto, para se avaliar o perfil de segurança de medicamentos, o tipo de estudo mais recomendado é o ensaio clínico randomizado.<sup>(36,38)</sup>

A incidência da TB é maior em pessoas pobres e, por isso, esperava-se encontrar, dentre os estudos incluídos, algum que tivesse avaliado fatores socioeconômicos, como renda e ocupação. Essas variáveis não foram consideradas nos estudos revisados.

As maiores taxas de incidência de TB se concentram principalmente nos países africanos. No entanto, destaca-se a posição ocupada pela Índia, China e Indonésia, que, juntas, somam mais de 40% dos casos de TB em 2006.<sup>(39)</sup> Esses dados podem explicar por que muitos (44%) dos estudos incluídos na presente revisão foram realizados nesses países.

A relação entre TB e indicadores socioeconômicos parece estar associada ao nível de agregação espacial e às características particulares das áreas geográficas.<sup>(40)</sup> Em um estudo realizado em Londres foi verificado que o aumento de 1% na proporção de domicílios com mais de uma pessoa por cômodo representou um aumento de 12% na taxa média de notificação de TB.<sup>(41)</sup> No entanto, a associação entre reações adversas aos medicamentos antituberculose e fatores socioeconômicos ainda não foi confirmada.

Há, porém, uma associação entre baixo poder aquisitivo e desnutrição, que, por sua vez, está relacionada com alterações fisiológicas humanas. As dietas com baixo valor proteico (carência alimentar) estão relacionadas a alterações na função imunológica mediada por células T, tornando o organismo mais suscetível à infecção por *M. tuberculosis* e ao desenvolvimento de doenças.<sup>(40)</sup> Isso pode explicar os resultados encontrados em

um estudo,<sup>(16)</sup> em que a deficiência de albumina, ferro e sódio foi um fator de risco de febre, assim como o foi o uso de álcool.

As RAM são mais bem acompanhadas em ambiente hospitalar, uma vez que o paciente é monitorado continuamente quanto às queixas e sintomas apresentados. Além disso, o ambiente hospitalar permite aos estudos longitudinais poucas perdas de seguimento de pacientes e maior número de detalhes na coleta dos dados.<sup>(13)</sup> Em um estudo realizado no ambulatório do hospital-escola da cidade de São Paulo (SP), a frequência de reações adversas menores foi de 41,1% e a de reações adversas maiores foi de 12,8%.<sup>(7)</sup> Segundo os autores do estudo, a diferença entre seus achados e os de outros estudos (menor incidência) talvez se deva ao fato de que a rotina do ambulatório ligado à escola médica é de se fazer questionamento de todos os possíveis efeitos colaterais. Nesta revisão, a maioria das populações envolvidas nas investigações era do tipo hospitalar. No entanto, em diversos países, os principais regimes de tratamento são realizados em nível ambulatorial.<sup>(8)</sup>

É possível supor que haja subnotificação das RAM devido à dificuldade em identificá-las, bem à dificuldade em monitorar os pacientes em tratamento. Isso também limita o poder de generalização deste estudo. Mesmo que os pacientes sejam orientados a procurar um serviço de atenção básica ao notarem algum sintoma, isso raramente ocorre para um episódio de RAM menos grave. Além disso, as consultas médicas são espaçadas e esses eventos adversos costumam não ser notificados e tratados devidamente.

Outra limitação da presente revisão refere-se à adoção de um maior rigor metodológico ao optarmos por excluir os artigos que não preencheram todos os critérios de inclusão estabelecidos. Em outras revisões, são usadas escalas de pontuação que auxiliam na avaliação dos estudos; assim, em vez de serem excluídos da análise por não preencherem critérios metodológicos e estatísticos, os estudos apenas recebem pontuação baixa nesses critérios.<sup>(42)</sup>

Embora alguns dos fatores analisados na presente revisão tenham apresentado significância estatística, a maioria dos resultados não permitiu que se estabelecessem correlações, visto que o desfecho e a exposição foram categorizados de modo diferente, sendo um obstáculo para realização da meta-análise.

## Considerações finais

Nesta revisão, verificou-se associação significativa entre RAM e idade, sexo, esquema de tratamento, alcoolismo, coinfeção pelo HIV, fatores genéticos e deficiências nutricionais. Fatores individuais tais como a presença do fenótipo acetilador rápido/intermediário de NAT2, idade maior ou igual a 35 anos e sexo masculino são fatores de proteção contra RAM hepáticas nos pacientes em tratamento antituberculose. Os demais resultados devem ser interpretados de forma cautelosa, visto que grande parte dos dados encontrados não permitiu a realização de meta-análise e, conseqüentemente, sua avaliação quanto à heterogeneidade e validade externa. A presente revisão sistemática pode nortear o desenvolvimento de estudos com o objetivo de alcançar o controle da TB em benefício da saúde pública.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
2. Maciel EL, Guidoni LM, Favero JL, Hadad DJ, Molino LP, Jonhson JL, et al. Adverse effects of the new tuberculosis treatment regimen recommended by the Brazilian Ministry of Health. *J Bras Pneumol.* 2010;36(2):232-8.
3. Awofeso N. Anti-tuberculosis medication side-effects constitute major factor for poor adherence to tuberculosis treatment. *Bull World Health Organ.* 2008;86(3):B-D.
4. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(3):533-43.
5. Villa TC, Brunello ME, Arcêncio RA, Sasaki CM, Assis EG, Gonzalez RI. Factors predicting unfavorable results in tuberculosis treatment: an integrative literature review (2001-2005) [Article in Portuguese]. *Online Braz J Nurs [serial on the Internet].* 2007 Oct [cited 2014 May 23];7(0):[about 13 p.]. Available from: <http://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/1098>
6. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization; 2002.
7. Vieira DE, Gomes M. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2008;34(12):1049-55. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001200010>
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica n°6. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
9. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):1018-48.
10. Brasil PE, Braga JU. Meta-analysis of factors related to health services that predict treatment default by tuberculosis patients. *Cad Saude Publica.* 2008;24 Suppl 4:s485-502. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2008001600003>
11. Khalili H, Fouladdel S, Sistanizad M, Hajiabdolbaghi M, Azizi E. Association of N-acetyltransferase-2 genotypes and anti-tuberculosis induced liver injury; first case-controlled study from Iran. *Curr Drug Saf.* 2011;6(1):17-22. <http://dx.doi.org/10.2174/157488611794479946>
12. Nanashima K, Mawatari T, Tahara N, Higuchi N, Nakaura A, Inamine T, et al. Genetic variants in antioxidant pathway: risk factors for hepatotoxicity in tuberculosis patients. *Tuberculosis (Edinb).* 2012;92(3):253-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2011.12.004>
13. A controlled clinical trial of 3- and 5-month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. Tuberculosis Research Centre, Madras, and National Tuberculosis Institute, Bangalore. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134(1):27-33.
14. Ai X, Men K, Guo L, Zhang T, Zhao Y, Sun X, et al. Factors associated with low cure rate of tuberculosis in remote poor areas of Shaanxi Province, China: a case control study. *BMC Public Health.* 2010;10:112. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-10-112>
15. Baghaei P, Tabarsi P, Chitsaz E, Saleh M, Marjani M, Shemirani S, et al. Incidence, clinical and epidemiological risk factors, and outcome of drug-induced hepatitis due to antituberculous agents in new tuberculosis cases. *Am J Ther.* 2010;17(1):17-22. <http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0b013e31818f9eae>
16. Barnes PF, Chan LS, Wong SF. The course of fever during treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle.* 1987;68(4):255-60. [http://dx.doi.org/10.1016/0041-3879\(87\)90065-1](http://dx.doi.org/10.1016/0041-3879(87)90065-1)
17. Cantalice Filho JP, Bóia MN, Sant Anna CC. Analysis of the treatment of pulmonary tuberculosis in elderly patients at a university hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(6):691-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000600013>
18. Cho HJ, Koh WJ, Ryu YJ, Ki CS, Nam MH, Kim JW, et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2007;87(6):551-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2007.05.012>
19. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Acceptability, compliance, and adverse reactions when isoniazid, rifampin, and pyrazinamide are given as a combined formulation or separately during three-times-weekly antituberculosis chemotherapy. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(6):1618-22. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/140.6.1618>
20. Kelly PM, Cumming RG, Kaldor JM. HIV and tuberculosis in rural sub-Saharan Africa: a cohort study with two year follow-up. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93(3):287-93. [http://dx.doi.org/10.1016/S0035-9203\(99\)90025-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0035-9203(99)90025-1)
21. Lee AM, Mennone JZ, Jones RC, Paul WS. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection: experience from three public health tuberculosis clinics. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(11):995-1000.
22. Martínez Sanchis A, Calpe Calpe JL, Llavador Ros G, Ena Mu-oz J, Calpe Armero A. Primary prevention and treatment of latent tuberculosis infection with isoniazid: efficacy of a control program, 1997-2002 [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(1):27-33. <http://dx.doi.org/10.1157/13070281>
23. Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity

- during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(7):916-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2108091>
24. Sirinak C, Kittikraisak W, Pinjeesekikul D, Charusontonsri P, Luanloed P, Srisuwanvilai LO, et al. Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. *BMC Public Health.* 2008;8:245. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-8-245>
  25. Teixeira RL, Morato RG, Cabello PH, Muniz LM, Moreira Ada S, Kritski AL, et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2011;106(6):716-24. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762011000600011>
  26. Teleman MD, Chee CB, Earnest A, Wang YT. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(8):699-705.
  27. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Thomson Micromedex. c1974-2012 - [cited 2014 May 23]. Available from: [http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND\\_T/HCS/ND\\_PR/Main/CS/BAB6CF/DUPLICATIONSHIELDSYNC/B80A93/ND\\_PG/PRIH/ND\\_B/HCS/SBK/3/ND\\_P/Main/PFAActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0028/ContentSetId/31/SearchTerm/isoniazid%20/SearchOption/BeginWith](http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/BAB6CF/DUPLICATIONSHIELDSYNC/B80A93/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/3/ND_P/Main/PFAActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0028/ContentSetId/31/SearchTerm/isoniazid%20/SearchOption/BeginWith)
  28. Martínez Alfaro EM, Cuadra F, Solera J, Maciá MA, Geijo P, Sánchez Martínez PA, et al. Evaluation of 2 tuberculosis chemoprophylaxis regimens in patients infected with human immunodeficiency virus. The GECMEI Group [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc).* 2000;115(5):161-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(00\)71496-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(00)71496-5)
  29. Coca MN. Hepatotoxicidade ao esquema rifampicina, isoniazida e pirazinamida no tratamento da tuberculose em pacientes com e sem a síndrome da imunodeficiência humana adquirida [dissertation]. Dissertação (mestrado). Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
  30. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Schwenk A, Holmes W, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax.* 2006;61(9):791-4. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.058867>
  31. Katzung BG. *Farmacologia básica e clínica.* 10th ed. São Paulo: McGraw Hill; 2010.
  32. Mincis M, Mincis R. Doença hepática alcoólica. RBM [serial on the Internet]. 2010 Jun [cited 2014 May 23];67(1):21-31. Available from: [http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&tid\\_materia=4336](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&tid_materia=4336)
  33. Guengerich FP. Role of cytochrome P450 enzymes in drug-drug interactions. *Adv Pharmacol.* 1997;43:7-35. [http://dx.doi.org/10.1016/S1054-3589\(08\)60200-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1054-3589(08)60200-8)
  34. Matos LC, Martins B. Hepatites tóxicas: revisão da literatura. *Med Intern.* 2005;4(12):239-58.
  35. Possuelo LG. Estudo de polimorfismo presente no gene que codifica N- acetiltransferase 2 e associação com hepatotoxicidade em paciente com tuberculose tratados com RHZ [thesis]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.
  36. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MB. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional.* 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
  37. Bisaglia JB, Santussi WM, Guedes AG, Gomes AP, Oliveira PC, Siqueira-Batista R. Atualização terapêutica em tuberculose: principais efeitos adversos dos fármacos. *Bo. Pneumol Sanit.* [serial on the Internet]. 2003 Dec [cited 2014 May 23];11(2):53-9. Available from: [http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-460X2003000200008&lng=pt](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-460X2003000200008&lng=pt)
  38. Medronho RA. *Epidemiologia.* 2nd ed. São Paulo: Atheneu; 2009.
  39. World Health Organization. *A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient.* Geneva: World Health Organization; 2012.
  40. San Pedro A, Oliveira RM. Tuberculosis and socioeconomic indicators: systematic review of the literature [Article in Portuguese]. *Rev Panam Salud Publica.* 2013;33(4):294-301. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892013000400009>
  41. Mangtani P, Jolley DJ, Watson JM, Rodrigues LC. Socioeconomic deprivation and notification rates for tuberculosis in London during 1982-91. *BMJ.* 1995;310(6985):963-6. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.310.6985.963>
  42. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev Bras Fisioter.* [serial on the Internet]. 2007 Feb [cited 2014 May 23];1(11):83-9. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-35552007000100013](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-35552007000100013)

## ***Sobre os autores***

### ***Laise Soares Oliveira Resende,***

Assessora Técnica. Tribunal de Justiça do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

### ***Edson Theodoro dos Santos-Neto***

Professor. Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.