

HEPATOTOXICIDADE ASSOCIADA AO TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE ENTRE PACIENTES DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO



1. Letícia Pisoni Zanaga; 2. Mariângela Ribeiro Resende

Aluna Iniciação Científica PIBIC/CNPq 2007-2008; Orientadora - Departamento de Clínica Médica – Disciplina de Moléstias Infecciosas Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

INTRODUÇÃO

A terapia antimicrobiana implica na utilização de drogas hepatotóxicas, fator que pode complicar o manejo clínico e seguimento do paciente, sobretudo na vigência de comorbidades. As recomendações internacionais são heterogêneas no que se refere ao manejo da hepatotoxicidade.

OBJETIVOS

Determinar a frequência de hepatotoxicidade entre os pacientes tratados para TB em um hospital terciário, avaliar os fatores associados à sua ocorrência, avaliar seu manejo e a evolução clínica do paciente.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de casos, retrospectivo, que incluiu pacientes com diagnóstico de TB, notificados no ano de 2006, no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, maiores de 14 anos. Os seguintes critérios diagnósticos foram utilizados: pesquisa de BAAR positiva e/ou cultura positiva para o complexo M. tuberculosis, anatomo-patológico sugestivo de TB e/ou imagem radiológica típica associada a clínica sugestiva.

RESULTADOS

Dos 161 casos de tuberculose notificados foram incluídos 121 pacientes; Envolvimento pulmonar ocorreu em 88(57,0%) casos e doença disseminada em 22,6%. As comorbidades estiveram presentes em 76%: cirrose hepática, infecção pelo HIV, imunodepressão não associada ao HIV, etilismo, hepatite B, hepatite C e outras. A sorologia anti-HIV foi reagente em 29,9% de 117 casos (96,6%) pesquisados. Dos 36 pacientes soropositivos, 14 (38,9%) faziam uso de TARV. O status sorológico para as hepatites C e B foram pesquisadas em 61 pacientes, sendo reagente em 26,2% e em 7,0%, respectivamente. Os esquemas basais introduzidos foram o esquema I em 101(83,5%) casos, esquema IR em 19(15,7%) e etambutol, estreptomina e claritromicina em um caso (0,8%) Ao longo do seguimento foram utilizados 23 esquemas terapêuticos diferentes. Entre os pacientes que apresentaram hepatotoxicidade foram verificados 11 esquemas diferentes de tratamento, sendo os mais frequentemente utilizados: esquema I (37,7%), esquema IR (10,1%), etambutol+estreptomina+ofloxacina (10,1%), isoniazida+rifampicina+etambutol (10,1%) (Tabela 1).

Foi observada hepatotoxicidade em 9,1% dos casos, manifesta num intervalo mediano de 13 dias após a introdução do esquema I (mín: 4, máx: 61), com elevação de AST em todos os casos (mediana: 207, mín: 70, máx: 1195) de ALT em 9 (mediana: 103, mín: 29, máx: 1541) e de bilirrubinas em 5 casos (mediana: 2,08, mín: 0,35, máx: 13,0) (Tabela 1).

Tabela 1
Caracterização dos pacientes que apresentaram hepatotoxicidade durante a evolução do tratamento para TB.

	Forma	HIV	Etilismo	Hepatite viral	Intervalo Hepatotoxicidade (dias)	AST/ALT	Bilirrubina total
1	P+EP	+	+	hepC	07	414/103	1,44
2	P	+	-	-	06	103/59	0,7
3	P	+	-	-	16	70/29	4,82
4	P	-	-	hepB	04	887/229	Ignorado
5	P	-	-	-	17	159/170	2,08
6	P	+	Ignorado	-	16	207/164	4,59
7	P+EP	+	+	-	06	117/71	0,35
8	EP	-	+	Ignorado	10	110/33	13,0
9	EP	+	+	-	10	212/80	Ignorado
10	EP	+	Ignorado	Ignorado	38	213/326	0,38
11	P	-	+	-	61	1195/1541	10,3

P: pulmonar; EP: extra-pulmonar; hepB: hepatite B; hepC: hepatite C

Houve associação entre infecção pelo HIV e mudança do esquema por hepatotoxicidade (p=0,0135; OR:4,65). Hepatites C, B e etilismo não foram associados à mudança do esquema no grupo de pacientes avaliados. (Gráfico 1)

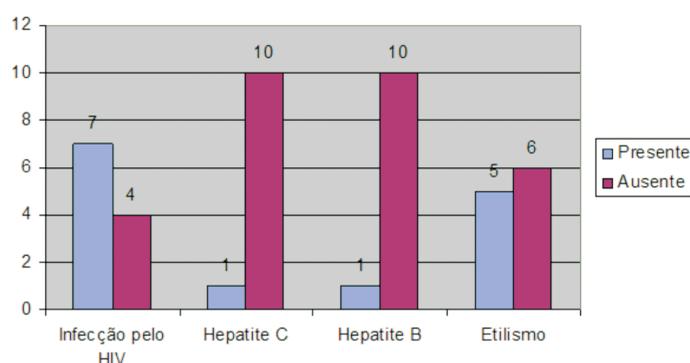


Gráfico 1
Fatores associados à hepatotoxicidade entre pacientes com tuberculose notificados no Hospital de Clínicas da Unicamp, de janeiro a dezembro de 2006.

A pirazinamida foi o fármaco possivelmente relacionado em 7 casos, a rifampicina em dois e em 2 pacientes não foi possível estabelecer a droga relacionada. A reintrodução do esquema I ocorreu em 4 casos. (Tabela 2)

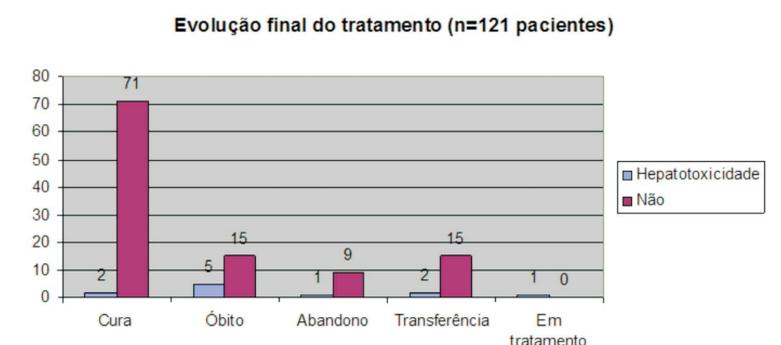
	Intervalo do início até suspensão (dias)	Esquema reintroduzido	Seqüência de reintrodução	Droga(s) excluída(s)	Duração do tto (meses)	Evolução final do tratamento
1	07	I+R+E	I+R+P+E	Z	7	Óbito
2	06	I+R+E	I+R+E	Z	2	Abandono
3	16	I+R+Z	I+R+Z	Nenhuma	1	Óbito
4	04	I+R+Z	I+R+Z	Nenhuma	3	Transferência
5	17	I+R+E	I+R+Z+E	Z	9	Em tratamento
6	16	I+R+E	E+SM+I+R+Z	Z + SM	9	Cura
7	06	I+R+Z	I+R+Z	Nenhuma	4	Transferência
8	10	E+SM+ Oflox	E+SM+ Oflox	I+R+Z	< 1(26 dias)	Óbito
9	10	I+R+Z	I+R+Z	E	< 1(18 dias)	Óbito
10	38	I+R	I+R+Z	Z	3	Óbito
11	61	E+SM+ Oflox	E+R+SM+ Oflox	I+R+Z	16	Cura

Tabela 2

Manejo da hepatotoxicidade entre pacientes com tuberculose notificados no Hospital de Clínicas da Unicamp, de janeiro a dezembro de 2006.

Evolução para óbito ocorreu em 5(45,5%) e em 15(13,6%) pacientes com e sem hepatotoxicidade, respectivamente, p=0,0216 (OR=5). O intervalo entre o início do tratamento para TB e o óbito variou de 18 a 210dias (mediana: 30 dias; média: 75 dias). (Gráfico 2)

Gráfico 2
Evolução final dos pacientes tratados por tuberculose, de acordo com a presença de hepatotoxicidade, notificados no Hospital de Clínicas da Unicamp, de janeiro a dezembro de 2006.



DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Foi observada hepatotoxicidade em 9,1% dos casos, manifesta num intervalo mediano de 13 dias, no máximo de 61 dias após a introdução, período mais crítico para a monitorização da função hepática do paciente. De acordo com o "Joint Tuberculosis Committee" da British Thoracic Society (BTS), os efeitos adversos associados aos antimicrobianos ocorrem em cerca de 10% dos pacientes e podem exigir a modificação do esquema de tratamento.

A principal droga implicada foi a pirazinamida, sendo que ao longo do seguimento foram observados diversas formas de manejo da hepatotoxicidade, sendo verificados 11 esquemas diferentes de tratamento, questão que aponta para a necessidade de padronização do manejo na instituição. Houve associação entre infecção pelo HIV e mudança do esquema por hepatotoxicidade. Hepatites C, B e etilismo não foram associados à mudança do esquema no grupo de pacientes avaliados. Diversos estudos têm demonstrado as hepatites virais como fatores de risco associados à ocorrência de hepatotoxicidade durante o tratamento da tuberculose. O etilismo tem sido apontado como comorbidade relacionada a dificuldades de adesão ao tratamento e também ao maior risco de toxicidade durante o uso das drogas.

A hepatotoxicidade foi associada a evolução para óbito, num intervalo mediano de 30 dias.

Este estudo aponta para a necessidade de avaliação prospectiva dos pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose com monitorização sistemática para a validação dos resultados obtidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6 ed. Brasília, 2005. 816p.
- II Consenso Brasileiro de Tuberculose: diretrizes brasileiras para tuberculose; 2004. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.30, jun. 2004. Supl.1.
- OMS. **WHO Report 2007 – Global Tuberculosis Control**. Genebra, 2007. 277p.
- SUBHASH, A. et al. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v.20, p.1745-1752, 2005.
- JOINT TUBERCULOSIS COMMITTEE OF THE BRITISH THORACIC SOCIETY. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. **Thorax**, v.53, p.536-548, 1998.
- TAHAOGLU, K. et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v.5, n.1, p.65-69, 2001.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY.CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Treatment of tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.167, p. 603-662, 2003.
- SAUKKONEN, J.J. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.174, p.935-952, 2006.