

Artigo Original

Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo*

Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil

Denise Eri Onodera Vieira¹, Mauro Gomes²

Resumo

Objetivos: Verificar a frequência de efeitos adversos com o uso do Esquema I para tratamento da tuberculose e a necessidade de alterações no tratamento devido a esses efeitos. **Métodos:** Foi feita uma análise retrospectiva de 329 prontuários de pacientes que foram tratados com o Esquema I e receberam alta por cura entre março de 2000 e abril de 2006 no Ambulatório de Tuberculose da Clínica de Pneumologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Foram analisados os dados referentes aos efeitos adversos, época de seu aparecimento e modificações do esquema de tratamento subsequentes. **Resultados:** Foram incluídos 297 pacientes, e 146 (49,1%) apresentaram um ou mais efeitos adversos relacionados às drogas antituberculosas. A frequência dos efeitos colaterais menores foi de 41,1%, e a dos efeitos maiores foi de 12,8%. Os efeitos relacionados ao trato gastrointestinal (40,3%) e pele (22,1%) foram os mais frequentes. Os efeitos adversos foram mais frequentes nos primeiros dois meses de tratamento (58,4%). Houve necessidade de modificação do esquema de tratamento em 11 casos (3,7% do total). A hepatite induzida por medicamentos foi o efeito colateral que mais exigiu modificações. **Conclusões:** A frequência de efeitos adversos relacionados ao tratamento da tuberculose com o Esquema I foi de 49,1% neste grupo de pacientes. Entretanto, na maioria dos casos, não houve necessidade da modificação do esquema de tratamento devido aos efeitos adversos.

Descritores: Tuberculose/terapia; Antituberculosos/efeitos adversos; Hepatite tóxica.

Abstract

Objectives: To determine the frequency of adverse effects related to the use of the tuberculosis treatment regimen designated Regimen I and the need for regimen alterations due to these effects. **Methods:** A retrospective analysis of 329 medical charts of patients who were treated with Regimen I and discharged after cure between March 2000 and April 2006 was carried out at the Tuberculosis Outpatient Clinic, Department of Pulmonology of the Santa Casa de Misericórdia de São Paulo Hospital in the city of São Paulo, Brazil. Adverse effects and the timing of their appearance, as well as subsequent modifications in the treatment regimen, were investigated. **Results:** We included 297 patients, 146 (49.1%) of whom presented one or more adverse effects related to antituberculosis medications. The frequency of minor side effects was 41.1%, and that of major side effects was 12.8%. The most common reactions were those involving the gastrointestinal tract (40.3%) and the skin (22.1%). Adverse effects were more common in the first and second months of treatment (58.4%). Modification of the treatment regimen was necessary in 11 cases (3.7% of the total sample). Drug-induced hepatitis was the adverse effect that demanded the most regimen changes. **Conclusions:** In this group of patients, the frequency of adverse effects related to treatment with Regimen I was 49.1%. However, in most of the cases, it was not necessary to modify the treatment regimen due to side effects.

Keywords: Tuberculosis/therapy; Antitubercular agents/adverse effects; Hepatitis, toxic.

Introdução

A tuberculose constitui uma doença infecciosa milenar que tem como agente causal o *Mycobacterium tuberculosis*. Atualmente, apesar de haver recursos tecnológicos suficientes para promover seu controle, sua erradicação é um objetivo que está longe de ser obtido em um futuro próximo. Dados que justificam tal suposição são da Organização

Mundial de Saúde e mostram que o Brasil ocupa o 15º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo, estimando-se uma prevalência de 50 milhões de infectados. Segundo dados da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, são diagnosticados 85.000 casos novos por ano (correspondendo a

* Trabalho realizado na Clínica de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

1. Médica Pneumologista. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Professor Assistente. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Ciências Médicas, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil. Endereço para correspondência: Denise Eri Onodera Vieira. Av. Conselheiro Rodrigues Alves, 908, Vila Mariana, CEP 04014-002, São Paulo, SP, Brasil.

Tel 55 11 5574-7335. E-mail: deonodera@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 5/12/2007. Aprovado, após revisão, em 30/4/2008.

um coeficiente de incidência de 47/100.000 casos) e 6.000 óbitos anuais devido à tuberculose. Este total de casos constitui a 9ª causa de internações por doenças infecciosas, o 7º lugar em gastos com internação do Sistema Único de Saúde por doenças infecciosas e a 4ª causa de mortalidade por doenças infecciosas.⁽¹⁾ Neste contexto, portanto, os esquemas terapêuticos para essa doença exercem papel fundamental.

Apesar das drogas antituberculose combaterem eficazmente o microorganismo, elas podem ocasionar efeitos colaterais indesejáveis, seja pelo próprio princípio ativo ou pelos seus metabólitos. Os efeitos colaterais, principalmente os mais graves, estão relacionados a uma maior taxa de abandono do tratamento,⁽²⁾ uma vez que acarretam maior tempo de terapia e maior número de hospitalizações e de consultas ambulatoriais e domiciliares.⁽³⁾ Além disso, alterações no esquema terapêutico decorrentes desses efeitos adversos ocasionam a inclusão de uma ou mais drogas menos potentes e mais tóxicas, aumento do risco de falência do tratamento, recorrência da doença^(4,5) e, em algumas ocasiões, o aumento da duração do tratamento, com consequente diminuição da aderência ao mesmo.^(4,6)

O objetivo do presente estudo foi verificar a frequência de efeitos adversos com o uso do Esquema I para tratamento da tuberculose e a necessidade de mudança do tratamento determinada por esses efeitos no Ambulatório de Tuberculose da Clínica de Pneumologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Métodos

Estudo retrospectivo descritivo de análise de 329 prontuários de pacientes que receberam alta por cura do tratamento da tuberculose, entre março de 2000 e abril de 2006, no Ambulatório de Tuberculose da Clínica de Pneumologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Foram incluídos todos os pacientes que iniciaram o uso do Esquema I para tratamento da tuberculose e receberam alta no período. Foram excluídos pacientes que utilizaram outros esquemas de tratamento e portadores de sorologia anti-HIV positiva, além de casos de transferência, abandono ou de mudança de diagnóstico no decorrer do tratamento.

Foram analisados dados referentes aos efeitos adversos, época de seu aparecimento durante o tratamento e modificação do esquema de tratamento em decorrência dos mesmos.

Os pacientes foram acompanhados através de consultas ambulatoriais mensais nas quais os mesmos eram questionados de forma dirigida sobre os possíveis efeitos colaterais relacionados às medicações.

A classificação dos efeitos adversos em maiores e menores foi estabelecida com base no Guia de Vigilância Epidemiológica 2004, do Ministério da Saúde,⁽⁷⁾ sendo considerados como efeitos adversos menores: irritação gástrica (náuseas, vômitos, epigastria), dor abdominal, artralgia ou artrite, neuropatia periférica, prurido cutâneo, cefaléia e mudança de comportamento (insônia, ansiedade, diminuição da libido e euforia).

Foram considerados como efeitos adversos maiores: exantema, vertigem, psicose e efeitos relacionados à hepatotoxicidade (vômitos, alteração das provas de função hepática e hepatite).

A função hepática foi avaliada através da medida de transaminase oxalacética (TGO) e transaminase pirúvica (TGP) antes do início do tratamento e durante o primeiro mês de tratamento; posteriormente, somente se os pacientes apresentassem sinais e/ou sintomas de hepatotoxicidade. Foi considerada como ocorrência de hepatotoxicidade o aumento do valor de TGO e TGP acima de três vezes o limite superior do normal, com ou sem a presença de sintomas como náuseas, vômitos, dor abdominal ou icterícia.

Tabela 1 - Distribuição dos efeitos adversos observados no tratamento da tuberculose com relação aos sistemas do organismo.

Grupo de efeitos colaterais	n	Frequência, %
Gastrointestinal	91	40,3
Cutâneo	50	22,1
Articular	42	18,6
Neurológico	26	11,5
Sintomas gerais	10	4,4
Psiquiátrico/comportamental	3	1,3
Ocular	3	1,3
Cardiovascular	1	0,5
Total	226	100,0

Fonte: Ambulatório de Tuberculose, Clínica de Pneumologia, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (2000-2006).

O protocolo do trabalho foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Resultados

Dos 329 pacientes analisados, 32 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão. Foram incluídos 297 pacientes. A idade variou entre 16 e 79 anos, com média de 40,4 anos e mediana de 38,5 anos; 23 (15,8%) tinham 60 anos ou mais; 76 (52%) pertenciam ao sexo masculino e 70 (48%) ao sexo feminino; 73 (50%) eram da raça branca, 72 (49,3%) eram não-brancos e 1 paciente (0,7%) não teve a raça especificada.

Do total, 146 (49,1%) apresentaram um ou mais efeitos adversos relacionados às drogas antituberculose, num total de 226 ocorrências: 183 (81,0%) foram menores e 43 (19,0%), maiores. A frequência relativa dos efeitos colaterais menores e maiores, em relação ao total de pacientes, foi de 41,1% e 12,8%, respectivamente. Agrupados por sistemas, os efeitos colaterais relacionados ao trato gastrointestinal (40,3%) e à pele (22,1%) foram os mais frequentes (Tabelas 1 e 2). Observou-se maior ocorrência de efeitos adversos (58,4%) nos primeiros dois meses de tratamento (Tabela 3).

A hepatotoxicidade ocorreu em 24 pacientes (8,1%). Desses, 17 (70,8%; 5,7% do total da população estudada) eram assintomáticos, ou seja, apresentaram elevação assintomática das enzimas hepáticas maior que três vezes o limite superior da normalidade.

Houve necessidade de modificação do esquema de tratamento em 11 pacientes (3,7%). Na maioria dos casos, o Esquema I foi modificado nos primeiros dois meses de tratamento (18,2% e 45,4%, respectivamente, no 1º e 2º mês). Em 36,4%, a modificação ocorreu nos demais meses (18,2%, 9,1% e 9,1%, respectivamente, no 3º, 4º e 5º mês). O efeito colateral que mais exigiu modificação foi a hepatotoxicidade (63,7% dos casos de modificação; Tabela 4). Com exceção de 3 pacientes nesta situação, todos os demais apresentaram sinais e sintomas (náuseas, vômitos, dor abdominal ou icterícia). Em 3 casos de hepatotoxicidade em que houve aumento das enzimas de função hepática associado a sintomas, não houve a necessidade de mudança do esquema de tratamento, ocorrendo melhora clínica após a

Tabela 2 – Distribuição dos efeitos adversos observados no tratamento da tuberculose com relação à sua gravidade.

Efeitos colaterais	n	Frequência, %
Efeitos colaterais menores		
Epigastria e/ou dor abdominal	46	20,4
Artralgia	37	16,4
Náuseas e/ou vômitos	21	9,3
Prurido	18	8,0
Neuropatia periférica	13	5,8
Acne	11	4,9
Tontura	7	3,1
Mialgia	6	2,7
Edema articular e/ou artrite	5	2,2
Fraqueza e/ou astenia	4	1,8
Diminuição da acuidade visual	3	1,3
Cefaléia	3	1,3
Déficit motor	2	0,9
Insônia	2	0,9
Diminuição da libido	1	0,4
Taquicardia e/ou palpitação	1	0,4
Alopecia	1	0,4
Hiperpigmentação da pele	1	0,4
Perda de memória	1	0,4
Total dos efeitos colaterais menores	183	81,0
Efeitos colaterais maiores		
Hepatopatia medicamentosa	24	10,6
Exantema	19	8,4
Total dos efeitos colaterais maiores	43	19,0
Total dos efeitos colaterais	226	100,0

Fonte: Ambulatório de Tuberculose, Clínica de Pneumologia, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (2000-2006).

Tabela 3 – Distribuição dos efeitos adversos observados no tratamento da tuberculose com relação ao mês de sua ocorrência.

Mês de início dos efeitos colaterais	Efeitos colaterais, n	Frequência, %
1º	66	29,2
2º	66	29,2
3º	32	14,2
4º	33	14,6
5º	14	6,2
6º	15	6,6
Total	226	100,0

Fonte: Ambulatório de Tuberculose, Clínica de Pneumologia, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (2000-2006).

Tabela 4 – Distribuição dos efeitos adversos observados no tratamento da tuberculose com relação à necessidade de mudança na terapêutica.

Efeito colateral	Pacientes, n (%)
Hepatopatia medicamentosa	7 (63,7)
Exantema	3 (27,3)
Neuropatia periférica	1 (9,0)
Total	11 (100)

Fonte: Ambulatório de Tuberculose, Clínica de Pneumologia, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (2000-2006).

suspensão temporária das medicações e sua posterior reintrodução. Nenhum paciente evoluiu a óbito devido aos efeitos colaterais relacionados às medicações antituberculoze.

Discussão

Aproximadamente metade dos pacientes tratados de tuberculose com o Esquema I em nosso serviço apresentou efeitos adversos relacionados às drogas; no entanto, em apenas 3,7% deles houve a necessidade da modificação da terapêutica devido aos efeitos colaterais.

Os fatores relacionados às reações adversas no tratamento da tuberculose são múltiplos, mas os principais determinantes destas reações são a dose administrada, horários de administração da medicação, idade, estado nutricional, alcoolismo, condições da função hepática e renal e co-infecção pelo HIV.^(6,8) Estas reações podem ser divididas em dois grupos:

- menores ou leves: ocorrem entre 5% e 20% dos casos e não implicam em modificação imediata do esquema padronizado.^(7,9) Estes efeitos são controláveis com medidas relativamente simples, como explicações adicionais e encorajamento do paciente; mudança na forma e/ou horário das tomadas das medicações; e uso de medicamentos sintomáticos.⁽⁶⁾
- maiores ou graves: são menos frequentes (em torno de 2%), podendo chegar a 8% em serviços especializados, e implicam na interrupção ou alteração do tratamento.^(7,9)

Nosso estudo demonstrou frequência de 41,1% para as reações adversas menores e 12,8% para as maiores. Esta diferença observada entre nossos achados e a literatura talvez seja explicada pelo fato de que, em nossa rotina de ambulatório ligado à escola médica, é feito o questionamento de todos os

possíveis efeitos colaterais. É possível que durante um acompanhamento no dia-a-dia da prática clínica, nem todos os possíveis efeitos colaterais sejam questionados, ou talvez tais efeitos ocorram de uma forma tão leve ou mesmo fugaz que os pacientes não considerem relevante relatá-los aos médicos.

Sabe-se que a maioria das reações ocorrem nos primeiros três meses de tratamento.⁽⁶⁾ Em um estudo com 511 pacientes em tratamento antituberculose em Buenos Aires, Argentina, observou-se uma incidência de 63,6% de efeitos adversos no 1º mês de tratamento.⁽¹⁰⁾ Em nosso estudo, os dois primeiros meses de tratamento foram responsáveis por 58,4% do total de efeitos colaterais.

Intolerância gástrica, manifestações cutâneas variadas e dores articulares são as reações adversas mais frequentemente descritas durante o tratamento com o Esquema I. Os efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos, epigastralgia e dor abdominal) constituem o grupo de reações mais comuns e podem ser atribuídas a qualquer droga antituberculose.^(6,11) Em nossa amostra, os efeitos adversos gástricos, cutâneos e articulares representaram, respectivamente, 40,3%, 22,1% e 18,6% do total de efeitos colaterais, sendo também os mais frequentes.

A artralgia é um sintoma comum, geralmente relacionado à pirazinamida e pode ser atribuído à hiperuricemia. O mecanismo se deve ao ácido pirazinóico, principal metabólito da pirazinamida, que inibe a secreção tubular renal do ácido úrico, causando aumento da sua concentração no soro e, conseqüentemente, dores articulares. Alguns autores verificaram uma elevação de ácido úrico sérico em 83% de um total de 255 pacientes.⁽¹²⁾ Apesar de a maioria dos pacientes utilizando pirazinamida apresentar elevação do ácido úrico, poucos manifestam artralgia. Em nosso serviço, entre 76 doentes tratados com pirazinamida, 61 (80,3%) desenvolveram hiperuricemia ao final do 1º mês de tratamento, sendo que apenas 8 (13,1%) foram sintomáticos (dados não publicados). Em um estudo com 40 pacientes com tuberculose em tratamento com pirazinamida, observou-se que o significado clínico da hiperuricemia relacionada à pirazinamida não é claro, pois não há associação evidente entre os quadros articulares e a hiperuricemia.⁽¹³⁾

Os medicamentos utilizados nos esquemas de tratamento da tuberculose apresentam interações

entre si que aumentam o risco de hepatotoxicidade. A incidência de hepatite induzida por isoniazida ou rifampicina é baixa (0,6% e quase zero, respectivamente), porém aumenta para 2,7% quando ambas as medicações são associadas.^(14,15)

Em um estudo realizado no Brasil, os autores afirmaram que sinais clínicos e laboratoriais de lesão hepática estavam presentes em 6,0% dos 1.096 pacientes tratados contra tuberculose com o Esquema I.⁽¹⁶⁾ Em um estudo retrospectivo realizado em Porto Alegre, Brasil, demonstrou-se uma incidência de hepatotoxicidade pelo Esquema I de 4,2%,⁽¹⁷⁾ em contraste com o valor de 8,1% encontrado em nossa casuística. Esta aparente diferença talvez possa ser explicada pela diferença de metodologia aplicada nos dois trabalhos. Nós consideramos hepatotoxicidade como o aumento das enzimas hepáticas com ou sem a presença de sintomas, ao contrário daquele estudo, no qual considerou-se como hepatotoxicidade somente a alteração laboratorial associada aos sintomas.

Em um estudo anterior,⁽¹⁸⁾ também já havíamos constatado a incidência de hepatotoxicidade em 8,0% de 210 pacientes tratados em nosso serviço com as drogas constituintes do Esquema I e que esta reação adversa predominou no 2º mês de tratamento. A pirazinamida foi a principal droga responsável pela hepatotoxicidade (76%, 18% e 6% dos casos devido à pirazinamida, rifampicina e isoniazida, respectivamente), e o etilismo foi o fator relacionado ao efeito colateral. Alguns autores também observaram maior toxicidade da pirazinamida em relação à rifampicina e à isoniazida em um estudo sobre a incidência de efeitos colaterais graves devido às medicações antituberculose de primeira linha.⁽³⁾ Concluíram que a incidência de efeitos colaterais maiores (hepatotoxicidade e exantema) foi três vezes maior com o uso da pirazinamida do que com o da rifampicina ou isoniazida (1,48/100 pessoas/mês de utilização da pirazinamida vs. 0,43/100 pessoas/mês de uso da rifampicina e 0,49/100 pessoas/mês de uso da isoniazida).

Em nosso estudo, foi difícil fazer a correlação entre os efeitos colaterais e as drogas utilizadas no tratamento da tuberculose, pois muitos destes se manifestaram em vigência do tratamento com a associação de duas ou mais drogas e sem a necessidade de modificação do esquema. Isso impossibilitou a identificação específica da droga causadora desses efeitos na maioria dos casos. Apesar da discussão

pertinente das possibilidades de que alguns dos efeitos adversos ocorram devido à interação entre as drogas e seus metabólitos ou a mecanismos de hipersensibilidade, fizemos algumas correlações baseadas na melhora clínica com a substituição ou suspensão das drogas:

- Efeitos colaterais relacionados à pirazinamida: dois casos de exantema, um de epigastralgia, um de náuseas e três de hepatopatia medicamentosa, que melhoraram após a substituição ou a suspensão do medicamento, ou pelo retorno do quadro após a sua reintrodução.
- Efeitos colaterais relacionados à rifampicina: um caso de hepatopatia medicamentosa e um caso de exantema, por melhora do quadro após a substituição do medicamento.

Em estudos prévios,^(19,20,21) a incidência de efeitos adversos graves relacionados ao Esquema I e que levaram à modificação do tratamento ocorreu entre 0,6% e 3% dos casos. Entretanto, em uma análise retrospectiva de 519 pacientes que receberam tratamento em um hospital universitário na Alemanha, os autores observaram que a mudança de tratamento devido aos efeitos colaterais com o uso do Esquema I foi necessária em 23% dos pacientes.⁽⁴⁾ Fatores de risco para hepatotoxicidade, como abuso de álcool ou uso de outras drogas hepatotóxicas, poderiam variar entre as populações estudadas, o que explicaria a diferença dos índices de modificação do esquema devido aos efeitos colaterais. Os mesmos autores ainda observaram que os efeitos colaterais mais relacionados à mudança de tratamento foram hepatotoxicidade (11%), exantema (6%) e artralgia (2%). Em um estudo com 403 pacientes tratados contra tuberculose em Montreal, Canadá, relatou-se que os efeitos colaterais graves mais comuns foram exantema cutâneo e/ou febre (somando 5,1%) e hepatite medicamentosa (2,9%).⁽³⁾

Em nossa população, houve a necessidade de modificação do tratamento em 3,7% dos pacientes devido aos efeitos adversos. Em 63,7% destes casos, a responsável foi a hepatotoxicidade. Convém ressaltar que dos 24 doentes que apresentaram hepatotoxicidade, em apenas 7 (29,1%) houve a troca da medicação. A maioria apresentou somente um aumento transitório das enzimas hepáticas, sem nenhum sintoma, não necessitando modificação do esquema terapêutico.

Apesar da considerável morbidade causada por essas drogas, o óbito devido à terapia antituber-

culose é uma complicação extremamente rara.⁽⁵⁾ No entanto, em estudo em Nova Delhi, Índia,⁽¹¹⁾ com 72 pacientes com hepatite medicamentosa, observou-se um índice de mortalidade de 12,5%. Os autores justificaram o alto índice de mortalidade pelo fato de que o hospital onde a pesquisa foi realizada ser um serviço de referência terciário. Nenhum dos pacientes em nosso estudo evoluiu a óbito devido às medicações antituberculose.

Apesar dos princípios básicos do tratamento da tuberculose serem os mesmos em todo o mundo, alguns pontos relevantes merecem comentário quando se comparam os nossos resultados aos internacionais. Os regimes de tratamento, assim como a combinação dos fármacos, o tempo e as estratégias para se aumentar a adesão podem ser diferentes de acordo com cada país. Existem algumas particularidades no Brasil em relação ao tratamento: aqui se usam três drogas na fase inicial e não quatro, como na maioria dos outros países, e a dose da isoniazida é maior e está associada à rifampicina em um único comprimido, com possíveis consequências farmacocinéticas não estudadas. O ideal seria se a comparação pudesse ser feita apenas com relação a estudos nacionais ou de locais com a utilização de um esquema terapêutico semelhante ao nosso. No entanto, desde 1979, quando o atual tratamento, preconizado pelo Ministério da Saúde, foi introduzido, não houve avaliações feitas com rigor metodológico e científico a respeito da sua eficácia ou com relação aos seus efeitos colaterais.

Como conclusões, podemos afirmar que a frequência de efeitos colaterais relacionados à terapia antituberculose com Esquema I na população do Ambulatório de Tuberculose da Clínica de Pneumologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo foi de 49,1%. No entanto, na grande maioria dos casos não houve a necessidade da modificação do esquema de tratamento devido aos efeitos adversos. Estes resultados ressaltam a importância do pronto reconhecimento desses efeitos e o início precoce da conduta a ser tomada. É fundamental seguir a recomendação do Guia de Vigilância Epidemiológica sobre Tuberculose, da Fundação Nacional de Saúde,⁽²²⁾ de que seja realizado o acompanhamento clínico do doente por profissionais da saúde ao menos uma vez por mês, com um interrogatório sobre os possíveis sinais e sintomas relacionados aos efeitos colaterais.

Referências

- Hijjar MA, Procópio MJ, Freitas LM, Guedes R, Bethlem EP. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. *Pulmão RJ*. 2005;14(4):310-4.
- Salles CL, Conde MB, Hofer C, Cunha AJ, Calçada AL, Menezes DF, et al. Defaulting from anti-tuberculosis treatment in a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(3):318-22.
- Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(11):1472-7.
- Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 1996;9(10):2026-30.
- Schaberg T. The dark side of antituberculosis therapy: adverse events involving liver function. *Eur Respir J*. 1995;8(8):1247-9.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Tuberculose. *J Pneumol*. 1997;23(6):281-342.
- Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
- Wada M. The adverse reactions of anti-tuberculosis drugs and its management. [Article in Japanese] *Nippon Rinsho*. 1998;56(12):3091-5.
- Tratamento da Tuberculose. In: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, editors. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro (RJ): Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2002. p. 101-31.
- Gonzalez Montaner LJ, Dambrosi A, Manassero M, Dambrosi VM. Adverse effects of antituberculosis drugs causing changes in treatment. *Tubercle*. 1982;63(4):291-4.
- Singh J, Garg PK, Tandon RK. Hepatotoxicity due to antituberculosis therapy. Clinical profile and reintroduction of therapy. *J Clin Gastroenterol*. 1996;22(3):211-4.
- Romanillos T, Casagran A, Barbeta E, Diestre J, Grau J, Marquillas E, et al. Pulmonary tuberculosis: effectiveness and tolerance of a 6-month treatment schedule using 4 drugs [Article in Spanish]. *Rev Clin Esp*. 1990;186(3):116-8.
- Morrone N, Sato T, Volpe VL, Mendes ES. Alterações da uricemia e da uricosúria induzidas por pirazinamida. Relações com comprometimento articular. *J Pneumol*. 1984;10(4):233-7.
- Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):603-62.
- Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest*. 1991;99(2):465-71.
- de Souza AF, de Oliveira e Silva A, Baldi J, de Souza TN, Rizzo PM. Alterações funcionais hepáticas induzidas pelo uso concomitante de isoniazida, pirazinamida e rifampicina no tratamento da tuberculose pulmonar. *Arq Gastroenterol*. 1996;33(4):194-200.
- Picon PD, Jarczewski CA, Unis G, Espina CAA, Rizzon CFC, Bassanesi SL, et al. Hepatotoxicidade do Esquema RHZ

- (Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida) em pacientes ambulatoriais. *J Bras Pneumol*. 2006;32(Suppl 5):S266.
18. Gomes M., Hirata F. A Hepatotoxicidade das Drogas Antituberculosas. *J Pneumol*. 2004;30(Suppl 3):S18.
19. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Results at 30 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(4 Pt 1):700-6.
20. A controlled clinical comparison of 6 and 8 months of antituberculosis chemotherapy in the treatment of patients with silicotuberculosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(2):262-67.
21. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(4 Pt 1):707-12.
22. Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2002.