

Efeitos adversos às drogas antituberculose: hepatotoxicidade

Adverse effects to antituberculosis drugs: hepatotoxicity

Manuella Andrade Oliveira Sobral¹, Celina Maria Costa Lacet¹, Maria de Fátima Alecio Mota², Miriã Silva², Maria Eduarda Lins Calazans³, Camila Cinthia Araújo Alécio³, Sandra Marcia Omena Bastos²

RESUMO

Objetivo: Verificar a frequência de efeitos adversos em pacientes em uso de drogas antituberculose de primeira linha, além dos fatores de risco associados aos efeitos adversos e à hepatotoxicidade. **Métodos:** Estudo transversal, envolvendo 196 pacientes portadores de tuberculose em Maceió (AL), de agosto de 2017 a junho de 2018. Os efeitos adversos foram classificados de acordo com o Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose de 2011, do Ministério da Saúde, em efeitos menores (queixas gastrintestinais, cutâneos, articulares e neurológicos) e maiores (psicose e hepatotoxicidade). Os fatores de risco avaliados foram: idade superior a 40 anos, etilismo, sexo feminino, anemia, doença hepática anterior, diabetes e infecção por HIV. **Resultados:** Foram observados efeitos adversos às drogas antituberculose em 85 pacientes (43,4%); destes, 40,8% eram menores e 8,2%, maiores. Os mais frequentes foram distúrbios gastrintestinais (25,5%) e cutâneos (15,3%). Identificaram-se como fatores de risco anemia, diabetes e doença hepática anterior. Hepatotoxicidade foi diagnosticada em 15 pacientes (10,6%), dos quais 80% eram sintomáticos, sendo fatores de risco doença hepática anterior e diabetes. Houve suspensão da terapia em todos os casos de hepatotoxicidade com modificação do esquema em 80% dos casos. **Conclusão:** Demonstrou-se frequência elevada de efeitos adversos às drogas antituberculose, associada à doença hepática anterior e ao diabetes. A hepatotoxicidade representou o efeito adverso mais grave, responsável pela suspensão e pela adequação do esquema terapêutico.

Descritores: Tuberculose; Antituberculosos; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Fatores de risco; Doença hepática crônica induzida por substâncias e drogas

ABSTRACT

Objective: To determine the adverse effects frequency in patients on first-line antituberculosis drugs, as well as the risk factors associated with adverse effects and hepatotoxicity. **Methods:** Cross-sectional study, involving 196 tuberculosis patients in Maceió (AL), from August 2017 to June 2018. Adverse effects were classified according to the *Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose*, of the Brazilian Health Ministry, in minor effects (gastrointestinal, cutaneous, articular, neurologic complaints) and major effects (psychosis and hepatotoxicity). The risk factors evaluated were age over 40 years, alcoholism, female sex, anemia, previous hepatic disease, diabetes, and infection by HIV. **Results:** Adverse effects to the antituberculosis drugs were observed in 85 patients (43.4%) and, among those, 40.8% were minor and 8.2% were major effects. The most frequent were gastrointestinal (25.5%) and skin (15.3%) disorders. Risk factors were identified as anemia, diabetes, and previous hepatic disease. Hepatotoxicity was diagnosed in 15 patients (10.6%), from which 80% were symptomatic, with previous hepatic disease and diabetes being the risk factors. Therapy was discontinued in all cases of hepatotoxicity with regimen modification in 80% of cases. **Conclusion:** An elevated frequency of adverse effects to antituberculosis drugs was demonstrated. Hepatotoxicity represented the most severe adverse effect, being responsible for the discontinuation and adaptation of the therapeutic regimen.

Keywords: Tuberculosis; Antitubercular agents; Drug-related side effects and adverse reactions; Risk factors; Chemical and drug induced liver injury, chronic

¹ Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Maceió, AL, Brasil.

² Santa Casa de Misericórdia de Maceió, Maceió, AL, Brasil.

³ Centro Universitário CESMAC, Maceió, AL, Brasil.

Data de submissão: 15/6/2020. **Data de aceite:** 16/9/2020.

Autor correspondente: Manuella Andrade Oliveira Sobral. Rua Francisco Gumercindo Bessa, 123 – Grageru – CEP: 49025-220 – Aracaju, SE, Brasil – Tel.: 55 (79) 98114-4165 – E-mail: manuellaaos@gmail.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma. **Conflitos de interesse:** nenhum.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, número CAAE 68974317.4.0000.5011.

Contribuição dos autores:

Concepção e delineamento do projeto: MAOS, MFAM e CMCL.

Coleta, análise e interpretação de dados: MAOS, CMCL e MS.

Redação e revisão crítica do manuscrito: MAOS, MFAM, CMCL, MS, MELC, CCAA e SMOB.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: MAOS, MFAM, CMCL, MS, MELC, CCAA e SMOB.

INTRODUÇÃO

A tuberculose representa grave problema de saúde pública, comprometendo 10 milhões de pessoas no mundo, e caracteriza a principal causa de morte por doença infecciosa. A Organização Mundial da Saúde (OMS) priorizou 20 países que correspondiam a 84% dos casos de tuberculose no mundo em 2018, incluindo o Brasil, com 82.409 casos novos por ano e coeficiente de incidência de 45/100 mil habitantes. As recomendações da OMS para erradicação da tuberculose até 2025 incluem alcançar 90% de cobertura e cura dos casos tratados, inclusive de tuberculose latente.¹

O Brasil apresentou, em 2017, coeficiente de mortalidade por tuberculose de 2,2 mortes a cada 100 mil habitantes, e o estado de Alagoas, 2,6 mortes a cada 100 mil habitantes, ocupando o segundo lugar no Nordeste e o terceiro no país. Na cidade de Maceió, foram verificadas 3,5 mortes a cada 100 mil habitantes, correspondendo ao oitavo lugar dentre as capitais brasileiras.²

O esquema de primeira linha atualmente preconizado para tuberculose consiste no regime de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol durante 2 meses, seguido de 4 meses de isoniazida e rifampicina. A eficácia desses medicamentos contra *Mycobacterium tuberculosis* corresponde a 85% dos pacientes tratados, entretanto, podem ocasionar efeitos adversos (EA), seja pelo próprio princípio ativo, seja pelos seus metabólitos em diferentes níveis de acometimento e gravidade.^{3,4}

A reação adversa a medicamentos foi definida pela OMS e classificada pelo Ministério da Saúde como efeitos maiores e menores. Estudos acerca da frequência dos EA mostram variações de 5% a 25%, podendo alcançar até 80% dos casos. Efeitos adversos menores consistem em náuseas, vômitos, dor abdominal, artralgia, neuropatia periférica, prurido cutâneo, cefaleia, insônia e ansiedade, enquanto os maiores são exantema, vertigem, psicose e hepatotoxicidade.^{5,6}

Manifestações cutâneas, artralgia e sintomas gastrintestinais representam os EAs mais frequentemente descritos durante o tratamento com o esquema de primeira linha, correspondendo, juntos, a cerca de 50% dos EA relatados.⁷

Os EAs têm características multifatoriais e estão sujeitos a diversos fatores de risco, como idade superior a 40 anos,^{1,8} alcoolismo, doença hepática anterior, infecção por HIV, anemia e diabetes.^{9,10} Quando detectados, esses fatores de risco podem auxiliar na identificação de pacientes que necessitam de monitorização, para garantir adesão ao tratamento e redução da morbimortalidade relacionada aos próprios EAs.⁹

A hepatotoxicidade consiste em um dos EA mais frequentes e graves,¹¹ podendo a toxicidade decorrer de

lesão direta do composto primário, ou resposta imune mediada por meio de seus metabólitos, afetando hepatócitos, células epiteliais, biliares ou vasos hepáticos.¹² A incidência de hepatotoxicidade às drogas antituberculose na população geral varia de 2% a 28%,¹³ sendo ela responsável por 7% dos EAs de medicamentos, 2% de icterícia em hospitais e aproximadamente 30% de insuficiência hepática fulminante.¹² Na ausência de icterícia, os sintomas de injúria hepática são inespecíficos, e seu diagnóstico depende da monitorização sistemática das aminotransferases. São considerados fatores de risco para hepatotoxicidade o alcoolismo, a doença hepática anterior e a infecção por HIV.^{4,14}

A maioria dos pacientes submetidos ao esquema terapêutico para tuberculose conclui satisfatoriamente o tratamento. No entanto, os EAs maiores, especialmente a hepatotoxicidade, estão associados ao aumento da taxa de abandono, bem como à substituição ou, eventualmente, à interrupção da terapia específica, comprometendo o controle da tuberculose e o não cumprimento das metas de cura preconizadas pela OMS.¹

O estado de Alagoas apresentou 28,1 casos por 100 mil habitantes e taxa elevada de abandono ao tratamento (10,8) em 2017.² Demonstrou-se que, nos pacientes que desenvolvem EA, pode ocorrer maior taxa de abandono do tratamento, o que justifica avaliar em nosso meio a frequência de EAs ao esquema de drogas antituberculose de primeira linha, seus fatores de risco e hepatotoxicidade associada à terapia.

O objetivo deste estudo foi verificar a frequência de EAs em pacientes em uso de drogas antituberculose de primeira linha, além dos fatores de risco associados aos efeitos adversos e à hepatotoxicidade.

MÉTODOS

Estudo transversal realizado no II Centro de Saúde Dr. Diógenes Jucá Bernardes e no Hospital Escola Dr. Helvio Auto, em Maceió, no período de agosto de 2017 a junho de 2018. A amostra foi não probabilística, de conveniência, contando com a participação de pacientes que, convidados a participar do estudo, aceitaram colaborar voluntariamente.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas.

Foram incluídos 196 pacientes com idade superior a 18 anos, independentemente do sexo, em terapia específica com esquema de primeira linha para o tratamento da tuberculose. Foram excluídos pacientes que abandonaram o tratamento ou tiveram o diagnóstico modificado durante o estudo.

Avaliaram-se dados referentes à forma clínica da doença, EAs, fatores de risco e exames laboratoriais. Os EAs foram classificados de acordo com o Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose de 2011, do Ministério da Saúde,⁵ sendo considerados efeitos menores queixas gastrointestinais (náuseas e dor abdominal), cutâneas (prurido e manchas), articulares e neurológicas (neuropatia periférica e cefaleia), e efeitos maiores a psicose e a hepatotoxicidade. Os fatores de risco avaliados foram idade superior a 40 anos, etilismo, sexo feminino, anemia, referência de doença hepática anterior, diabetes e infecção por HIV.

No estadiamento laboratorial, foram realizados: hemograma, sorologia para HIV, glicemia de jejum, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, bilirrubinas, fosfatase alcalina e gama glutamiltransferase.

A hepatotoxicidade foi avaliada pela dosagem de aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, bilirrubinas e fosfatase alcalina em coletas no D0 (pré-consulta), D1 (30 dias), D2 (60 dias) e D3 (90 dias). Os critérios utilizados para definição de hepatotoxicidade incluíram aumento de aminotransferases superior a três vezes o valor da normalidade acompanhada de sintomas e ou aumento de cinco vezes o valor de referência das aminotransferases, com ou sem sintomas ou, ainda, o aumento de bilirrubinas com icterícia clínica.¹⁵ Foram excluídos da análise de hepatotoxicidade os indivíduos que apresentaram avaliação laboratorial incompleta. Nos casos confirmados de hepatotoxicidade, foram realizadas sorologias para hepatites virais B e C, e foram excluídas outras drogas potencialmente hepatotóxicas.

Utilizou-se o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 23, para efetuar as análises estatísticas descritivas (frequência, percentual, média e desvio-padrão) e inferencial (qui-quadrado e teste de tendência). O teste do qui-quadrado foi utilizado na análise de hepatotoxicidade e dos EAs. O teste de tendência específica o aumento ou a diminuição do evento nas amostras, isto é, se há alguma tendência crescente ou decrescente (ou se inexistente qualquer associação dos eventos com os períodos investigados – 30 dias, 60 dias e 90 dias). Foi realizada análise de regressão logística para identificar quais fatores de risco estavam relacionados à hepatotoxicidade.

RESULTADOS

Foram selecionados 201 pacientes e incluídos 196, sendo cinco excluídos por não preencherem os critérios de inclusão. Na avaliação da hepatotoxicidade, foram considerados 141 pacientes, pois 55 deles não apresentavam avaliação laboratorial completa. Características clínicas e demográficas dos pacientes estão descritas na tabela 1.

Os EAs foram relatados por 85 pacientes (43,4%), com predomínio de EAs menores (40,8%), enquanto os maiores corresponderam a 8,2% dos casos. Os mais frequentes foram distúrbios gastrointestinais (25,5%) e cutâneos (15,3%). As frequências dos EA com relação aos sistemas estão apresentadas na tabela 2.

Na tabela 3, está representada a associação entre EA e fatores de risco, demonstrando a relação de EAs menores com anemia e diabetes, enquanto os EAs maiores apresentaram relação com doença hepática anterior.

A hepatotoxicidade foi diagnosticada em 15 de 141 pacientes (10,6%), sendo três (20%) assintomáticos. Em todos os casos, houve suspensão do esquema antituberculose de primeira linha, ocorrendo nos primeiros 60 dias em 13 casos (86,7%) e após 60 dias em dois (13,3%).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas (n=196)

Características	
Idade	38,42±13,4
Sexo	
Masculino	131 (66,80)
Feminino	65 (33,20)
Forma clínica da tuberculose	
Pulmonar	170 (86,8)
Extrapulmonar	24 (12,2)
Pulmonar e extrapulmonar	2 (1,0)
Diagnóstico da tuberculose	
Radiografia	181 (92,3)
Baciloscopia	130 (66,3)
Comorbidades	
Anemia	82 (41,8)
Alcoolismo	77 (39,3)
Infecção por HIV	51 (26,0)
Doença hepática anterior	35 (17,9)
Diabetes	13 (6,6)

Resultados expressos por média ± desvio-padrão ou n (%).

Tabela 2. Efeitos adversos observados no tratamento da tuberculose por sistemas do organismo

Efeitos adversos	
Menores	
Gastrointestinais	80 (40,8)
Cutâneos	50 (25,5)
Neurológicos	30 (15,3)
Articular	22 (11,2)
Maiores	10 (5,1)
Hepatotoxicidade*	16 (8,2)
Psiquiátrico	15 (10,6)
	1 (0,5)

Resultados expressos por n (%).

*A amostra utilizada para cálculo de hepatotoxicidade foi de 141 pacientes.

A tabela 4 apresenta a análise dos fatores de risco associados à hepatotoxicidade. Por meio de regressão logística, as variáveis que apresentaram correlação independente com hepatotoxicidade foram doença hepática anterior (11,5) e diabetes 13,7 vezes maior, respectivamente, na presença dessas comorbidades.

Por meio do teste de tendência, observou-se o aumento do evento hepatotoxicidade nas três observações da coorte (30, 60 e 90 dias), demonstrando aumento no número de casos de hepatotoxicidade à medida que o indivíduo faz uso da medicação por mais tempo (Tabela 5), com significância estatística ($A(1)=8,0971$; $p=0,018$), indicando tendência crescente pelo valor positivo de A ($A>0$).

Tabela 3. Associação entre efeitos adversos e fatores de risco (análise univariada)

Efeitos adversos	Sim	Não	Valor de p
Menores			
Anemia	41 (20,9)	41 (20,9)	0,038
Alcoolismo	37 (18,9)	40 (20,4)	0,131
Idade >40 anos	35 (17,9)	45(23,0)	0,585
HIV	21 (10,7)	30 (15,3)	1,000
Doença hepática anterior	15 (7,7)	20 (10,2)	0,935
<i>Diabetes mellitus</i>	11 (5,6)	2 (1,0)	0,002
Sexo feminino	31 (15,8)	34 (17,3)	0,220
Maiores			
Anemia	10 (7,4)	48 (35,3)	0,150
Alcoolismo	7 (5,1)	44 (32,4)	0,783
>40 anos	7 (5,1)	46 (33,8)	0,885
HIV	6 (4,4)	29 (21,2)	0,400
Doença hepática anterior	9 (6,6)	20 (14,7)	0,001
<i>Diabetes mellitus</i>	3 (2,2)	6 (4,4)	0,123
Sexo feminino	5 (3,7)	34 (25)	1,000

Tabela 4. Fatores de risco associados à hepatotoxicidade

Variáveis	RC (IC95%)	Valor de p
Anemia	2,2 (0,6-7,8)	0,216
Alcoolismo	0,6 (0,1- 2,3)	0,515
>40 anos	0,5 (0,1-2,3)	0,431
HIV	1,3 (0,3-5)	0,613
Doença hepática anterior	11,5 (2,9- 46,0)	0,001
<i>Diabetes mellitus</i>	13,7 (1,7-107,9)	0,013
Sexo feminino	1,1 (0,3-4,3)	0,809

RC: razão de chance; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 5. Progressão da hepatotoxicidade durante o tratamento (teste de tendência)

Hepatotoxicidade	30 dias	60 dias	90 dias
Sim	0	15	5
Não	152	121	88

Resultados expressos por n.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que 43,4% dos pacientes apresentaram EA com o esquema de drogas antituberculose de primeira linha, com predomínio de EAs menores (40,8%), enquanto a hepatotoxicidade representou 10,6% dos casos (EA maior), fato que implicou na suspensão do esquema terapêutico em todos os casos.

Dos 196 pacientes incluídos, a média da idade foi de 38,42 anos. Houve predomínio do sexo masculino (66,8%). A forma clínica mais frequente da doença foi a pulmonar (86,8%), semelhantemente aos resultados de estudo realizado no Maranhão.¹⁶ O diagnóstico da tuberculose por meio de baciloscopia foi observado em 62,3% dos casos, em conformidade com dados da literatura, que cita 65,06% deles.¹⁷

Os EAs ao tratamento antituberculose podem comprometer a adesão ao tratamento e a eficácia da terapia, sendo relatados em cerca de 5% a 20% dos casos.^{10,18,19} Neste estudo, os EAs foram verificados em 85 pacientes, totalizando 43,4% da amostra. É provável que essa diferença seja proveniente da utilização de questionário específico para EA, realizado de forma prospectiva em todos os presentes pacientes. Entretanto, estes resultados foram corroborados por outros estudos,^{9,20} que relataram frequência de EA variando de 30% a 69,01%. Em estudo retrospectivo realizado na cidade de São Paulo, os autores relataram frequência de EA em 49,1%,⁶ semelhantemente ao presente resultado.

Os EAs menores (40,8%) predominaram em relação aos maiores, que corresponderam a 8,2%.⁵ Distúrbios gastrintestinais (náuseas, dor abdominal e diarreia) e cutâneos (prurido, exantema e manchas) foram os EAs mais frequentes,^{3,11} concordando com os achados obtidos de 25,5% e 15,3%, respectivamente, o que representou aproximadamente metade dos EAs relatados nesta pesquisa.

Dos fatores de risco analisados neste estudo, anemia, diabetes e doença hepática anterior apresentaram relação com os casos de EA, semelhantemente ao relatado por outros autores.^{9,10} Diferentemente do presente resultado, a literatura observa que idade superior a 40 anos, sexo feminino, infecção por HIV e alcoolismo foram fatores de risco relacionados com EA.^{9,10}

A hepatotoxicidade devido às drogas antituberculose representa um dos EA maiores mais frequentes e graves¹¹ e foi verificada em 10,6% dos pacientes estudados, estando de acordo com a incidência descrita de 15% em estudo prospectivo realizado no Egito²¹ e sendo superior à frequência (2,4%) relatada em estudo realizado na Turquia.¹⁸ É provável que essas diferenças estejam relacionadas à metodologia e aos diferentes critérios de hepatotoxicidade utilizados.²²

Dos fatores de risco para hepatotoxicidade, observou-se significância estatística em doença hepática anterior ($p=0,001$) e diabetes ($p=0,013$). No tocante à doença hepática anterior, este resultado se assemelha a estudo prospectivo realizado na Índia.²³ Dos outros fatores de risco analisados, não foi observada relação com idade superior a 40 anos, sexo feminino, infecção por HIV, anemia e alcoolismo, diferentemente dos resultados citados em outras pesquisas.^{8,11,23-25} É provável que tal discordância possa estar relacionada ao desenho do estudo e ao número da amostra, que foi avaliada nesta pesquisa.

A hepatotoxicidade como EA maior demanda interrupção do tratamento em número significativo de casos ou substituição do tratamento antituberculose de primeira linha.⁵ Estudo realizado em São Paulo relata que, em 63,7% dos casos de hepatotoxicidade, houve modificação do regime terapêutico utilizado, e 87,5% apresentaram sintomas como náuseas, dor abdominal e icterícia,⁶ o que se aproxima ao presente resultado, em que 80% dos pacientes eram sintomáticos e obtiveram o esquema terapêutico modificado.

Identificou-se associação entre hepatotoxicidade e EA gastrintestinais (náuseas, dor abdominal e diarreia; $p=0,023$), o que corrobora os principais sintomas referidos. Todos os casos foram diagnosticados após o segundo mês de tratamento, o que difere de estudos realizados na Etiópia e Nepal,¹⁸ com média de 26 e 28 dias, respectivamente.

A análise dos dados relacionados à hepatotoxicidade representou uma limitação deste estudo, devido ao fato de a amostra ser constituída por um número pequeno de pacientes (15 de 141), o que dificultou uma avaliação mais segura das variáveis relacionadas a fatores de risco e lesão hepática.

A análise destes resultados permite concluir que houve frequência significativa de EA (43,4%) com o uso de drogas antituberculose no meio, entretanto com frequência de EAs graves semelhante à da literatura.^{18,21,22}

CONCLUSÃO

A hepatotoxicidade correspondeu ao EA mais grave devido à interrupção ou à necessidade de adequação do esquema terapêutico. Entretanto, para análise mais segura da hepatotoxicidade, é importante observar a recomendação da Sociedade Brasileira de Hepatologia, que preconiza realizar monitorização sistemática de aminotransferases em todos os casos de uso de drogas antituberculose.

Estudos complementares, com amostra mais abrangente, podem ampliar a avaliação, especialmente com

relação à hepatotoxicidade, e incluir outros EAs como ototoxicidade e nefrotoxicidade, além de investigação do estado nutricional do paciente e associação com HIV.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2019. Geneve: WHO; 2019 [cited 2022 20 Jan]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/tuberculosis/global-tb-report-2019-advocacy-toolkit4fb98a39-2ef7-45b3-8aa5-4be663b2b113.pdf?sfvrsn=6bb15fcb_1&download=true
2. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Tuberculose - casos confirmados notificados no sistema de informação de agravos de notificação - Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2018 [cited 2022 Jan 25]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/tubercbr.def>
3. Lv X, Tang S, Xia Y, Wang X, Yuan Y, Hu D, et al. Adverse Reactions Due to Directly Observed Treatment Strategy Therapy in Chinese Tuberculosis Patients: A Prospective Study. *PLoSOne*. 2013;8(6):e65037. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065037>
4. Fernández-Villar A, Sopena B, Fernández-Villar J, Vázquez-Gallardo R, Ulloa F, Leiro V, et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(12):1499-505. PMID: 15636498.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2011 [cited em 2022 Jan 25]. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf
6. 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. doi: <https://doi.org/10.1590/s1806-37132008001200010>
7. Arbex MA, Varella MC, Siqueira HR, Fernando AF. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1: fármacos de primeira linha. *J Bras Pneumol*. 2010;36(5):626-40. doi: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000500016>
8. Babalik A, Arda H, Bakirci N, Agca S, Oruç K, Kiziltas S, et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *TubercToraks*. 2012;60(2):136-44. doi: <https://doi.org/10.15850/amj.v6n3.1673>
9. Marra F, Marra CA, Bruchet N, Richardson K, Moadebi S, Elwood RK, et al. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(8):868-75. PMID: 17705952.
10. Resende LS, Santos-Neto ET. Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. *J Bras Pneumol*. 2015; 41(1):77-89. doi: [10.1590/S1806-37132015000100010](https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000100010)
11. Jeong I, Park JS, Cho YJ, Yoon HI, Song J, Lee CT, et al. Drug-induced hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs and their serum levels. *J Korean Med Sci*. 2015;30(2):167-72. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.2.167>
12. Abera W, Cheneke W, Abebe G. Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort study. *Int J Mycobacteriol*. 2016;5(1):14-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.10.002>
13. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(2):192-202. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05207.x>

14. Hassen Ali A, Belachew T, Yami A, Ayen WY. Anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity among TB/HIV co-infected patients at Jimma University Hospital, Ethiopia: nested case-control study. *PLoS One*. 2013;8(5):e64622. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064622>
15. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin PT, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-48. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009001000011>
16. Macedo JL, Oliveira AS, Pereira IC, Assunção MJ. Perfil epidemiológico da tuberculose em um Município do Maranhão. *Reon Facema*. 2017;3(4):699-705.
17. Coêlho DM, Viana RL, Madeira CA, Ferreira LO, Campelo V. Perfil epidemiológico da tuberculose no Município de Teresina-PI, no período de 1999 a 2005. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015 [citado 2022 Jan 22];19(1):33-42. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v19n1/v19n1a05.pdf>
18. Gülbay BE, Gürkan OU, Yildiz OA, Onen ZP, Erkeköl FO, Baççioğlu A, et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med*. 2006;100(10):1834-42. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2006.01.014>
19. 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200206-6260C>
20. Sinha K, Marak IR, Singh WA. Adverse drug reactions in tuberculosis patients due to directly observed treatment strategy therapy: Experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of Imphal, Manipur, India. *J Assoc Chest Physicians*. 2013;1:50-3. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/2320-8775.123213>
21. Makhlof HA, Helmy A, Fawzy E, El-Attar M, Rashed HA. A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases. *Hepatol Int*. 2008;2(3):353-60. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s12072-008-9085-y>
22. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E, et al.; Short-Course Rifampin and Pyrazinamide for Tuberculosis Infection (SCRIPT) Study Investigators. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med*. 2002;137(8):640-7. doi: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-137-8-200210150-00007>
23. Singla R, Sharma SK, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B, et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res*. 2010;132:81-6. PMID: 20693595.
24. Coca NS, Oliveira MS, Voieta I, Antunes CM, Lambertucci JR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a comparison between patients with and without human immunodeficiency virus seropositivity. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(6):624-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822010000600004>
25. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(1):37-49. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2012.12.001>