

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

**Vanessa Schultz**

**Hepatotoxicidade Relacionada ao uso  
de Tuberculostáticos em Pacientes  
Transplantados de Órgãos Sólidos**

**UFCSPA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Porto Alegre**

**2013**

**Vanessa Schultz**

# **Hepatotoxicidade Relacionada ao uso de Tuberculostáticos em Pacientes Transplantados de Órgãos Sólidos**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Alessandro Comarú Pasqualotto

Coorientador: Prof. Dr. Cláudio Augusto Marroni

**Porto Alegre**

**2013**

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre estar ao meu lado em todos os momentos.

Aos pacientes que foram fundamentais para a realização deste estudo, o meu respeito.

Aos grupos de transplante renal, hepático e pulmonar do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, equipe Profa. Dra. Elizete Keitel, equipe Dr. Guido Cantisani e equipe Dr. Sadi Marcelo Schio, pela confiança em mim depositada para realização deste trabalho.

Ao Programa Estadual de Controle da Tuberculose (Núcleo de Vigilância das Doenças Transmissíveis - Divisão de Vigilância Epidemiológica - CEVS/SES/RS) pelo fornecimento das informações do SINAN dos pacientes incluídos neste estudo.

Ao Programa de Pós Graduação em Hepatologia, pela oportunidade de aprendizado.

Ao meu Orientador Prof. Dr. Alessandro Comarú Pasqualotto e ao meu Coorientador Prof. Dr. Cláudio Augusto Marroni pela oportunidade de dividirem sua experiência e conhecimento.

Ao meu esposo, pelo amor, compreensão e paciência nos momentos de ausência.

Aos meus pais, irmãos e cunhadas por entenderem a importância desta conquista, pela confiança em mim depositada e por compreenderem minha ausência.

Aos meus colaboradores, Dra. Ludmila Fiorenzano Baethgen, Carolina Sorgatto Amorim e Tiago Linhares, por tornarem possível esta conquista.

Muito Obrigada!

## RESUMO

**Introdução:** A Tuberculose (TB) tem alta morbi-mortalidade nos receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS) e esses pacientes têm chance 20-74 vezes maior que a população geral de desenvolver tal doença. Além dos danos inerentes à doença, o risco de dano hepático causado pelos tuberculostáticos é de grande importância, pois implica em pior desfecho. A incidência da hepatotoxicidade nos receptores de TOS tratando TB varia de 2 a 50%. Sendo um tema escasso e de grande impacto nos transplantados, o objetivo deste estudo é avaliar a incidência de hepatotoxicidade aos tuberculostáticos e os fatores preditores nessa população.

**Pacientes e Métodos:** Estudo retrospectivo, realizado em um hospital de referência para transplantes no Brasil. Incluíram-se receptores de TOS que realizaram tratamento para TB após o transplante, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2012. **Resultados:** Foram incluídos 69 pacientes receptores de rins, fígado e pulmões. A incidência de TB nos receptores de TOS foi de 1,98% e a incidência de hepatotoxicidade aos tuberculostáticos foi de 33,3% (n=23). Os fatores risco independentes para hepatotoxicidade foram o uso de rifampicina em dose diária  $\geq 600\text{mg}$  ( $p=0,016$ , RR 2,47; IC95% 1,18-5,15) e transplante pulmonar ( $p=0,017$ ; RR 2,05; IC95% 1,14-3,70). O transplante de rim se apresentou como fator protetor para hepatotoxicidade ( $p=0,036$  RR 0,50, IC95% 0,26-0,96). A mortalidade, foi maior nos pacientes com hepatotoxicidade (52,6% x 19,6%) ( $p=0,070$ ). **Conclusão:** A dose de rifampicina igual ou maior a 600mg é um fator de risco para hepatotoxicidade, aumentando o risco em aproximadamente 3 vezes. Os transplantes pulmonar e renal devem ser mais bem estudados nos transplantados de órgãos sólidos com TB para avaliar sua real ação na toxicidade hepática quando esses pacientes estiverem em tratamento para TB.

**Palavras chaves:** Tuberculose, agentes anti-tuberculose, dano hepático induzido por drogas, transplante de órgãos.

## ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis (TB) is associated with a high morbidity and mortality in recipients of solid organ transplants (SOT). Also, SOT have a 20- to 74-fold times higher chance of developing TB in comparison to the general population. In addition to the damage caused by the disease itself, the risk of hepatotoxicity by the anti-TB drugs is of great importance due to it may impact on patients' outcome. Since limited data is available in the literature, the aim of this study was to evaluate the incidence of anti-TB drugs hepatotoxicity and the risk factors involved in this population.

**Patients and Methods:** This was a retrospective cohort conducted in a reference hospital for SOT in Brazil. All SOT recipients who underwent TB treatment during the years 2000 – 2012 were considered for study. **Results:** A total of 69 patients were included. The incidence of TB was 1.98% and the incidence of liver toxicity was 33.3%. Independent risk factors to hepatotoxicity were rifampin at doses  $\geq 600$  mg daily ( $p=0.016$ , OR 2.47; IC95% 1.18-5.15) and lung transplantation ( $p=0.017$ ; OR 2.05; IC95% 1.14-3.70). Kidney transplantation appeared as a protective factor ( $p=0.036$  OR 0.500, IC95% 0.26-0.96). The mortality was higher in the patients with hepatotoxicity ( $p = 0.070$ ). **Conclusion:** The use of rifampin at doses 600mg daily or more is a independent risk factor to liver toxicity in SOT recipients. The importance of risk factors for liver toxicity such as lung transplantation and the protective of kidney transplantation should be better studied in SOT recipients on treatment for TB.

**Key words:** Tuberculosis, anti-tubercular agents, drug-induced liver injury, organ transplantation.

**LISTA DE FIGURAS E TABELAS**

Figura 1 - Metabolismo hepático da Isoniazida induzido por rifampicina e álcool. ....	13
Figura 2 – Doses esquema básico de tratamento de TB.....	15
Tabela 1 - Análise univariada de fatores de risco para toxicidade hepática em receptores de TOS em tratamento para TB. ....	37
Tabela 2 – Análise univariada de fatores de risco para toxicidade hepática em receptores de TOS em relação ao uso dos fármacos anti-TB.....	38
Tabela 3 – Análise multivariada dos fatores de risco para hepatotoxicidade nos receptores de TOS em tratamento para TB. ....	39
Tabela 4 – Análise dos desfechos secundários nos receptors de TOS em tratamento para TB relacionados a ocorrência de toxicidade hepática. ....	40
Tabela 5 - Análise univariada da associação entre hepatotoxicidade e imunossupressores em combinação com tuberculostáticos e uso de 3 ou 4 tuberculostáticos combinados para tratamento da TB. ....	63
Tabela 6 - Análise univariada de comorbidades e disfunção do enxerto em relação à hepatotoxicidade aos tuberculostáticos.....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AINE</b>	Antinflamatório não esteroideal
<b>AhpC</b>	<i>Alkyl hidroperóxido redutase</i>
<b>ARV</b>	Antirretroviral
<b>ATB</b>	Antibióticos
<b>ATS</b>	<i>American Thoracic Society</i>
<b>BAL</b>	<i>Bronchoalveolar lavage</i>
<b>CIM</b>	Concentração inibitória mínima
<b>CHC</b>	Carcinoma hepatocelular
<b>CYP</b>	Citocromo
<b>CMV</b>	Citomegalovírus
<b>CsA</b>	Ciclosporina
<b>DNA</b>	<i>Desoxyribonucleic acid</i>
<b>E</b>	Etambutol
<b>Fk</b>	Tacrolimus
<b>H</b>	Isoniazida
<b>hab</b>	Habitantes
<b>HBV</b>	<i>Hepatitis B virus</i>
<b>HCV</b>	<i>Hepatitis C virus</i>
<b>HIV</b>	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
<b>HLA</b>	<i>Human leukocyte antigen</i>
<b>ILTB</b>	Infecção latente por Tuberculose
<b>katG</b>	Enzima catalase-peroxidase
<b>LBA</b>	Lavado broncoalveolar
<b>MHC-II</b>	<i>Major histocompatibility complex class II</i>
<b>MMF</b>	Micofenolato mofetil
<b>MFS</b>	Micofenolato de sódio
<b>NASH</b>	<i>Nonalcoholic Steatohepatitis</i>
<b>NAT-2</b>	N-acetiltransferase 2
<b>OMS</b>	Organização mundial da Saúde
<b>PCR</b>	<i>Protein chain reation</i>
<b>PPD</b>	<i>Purified protein derivative</i>
<b>R</b>	Rifampicina
<b>RNA</b>	<i>Ribonucleic acid</i>
<b>SOT</b>	Solid Organ Transplant
<b>TB</b>	Tuberculose
<b>TOS</b>	Transplante de órgão sólido
<b>VHB</b>	Vírus da Hepatite B
<b>VHC</b>	Vírus da Hepatite C
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>
<b>Z</b>	Pirazinamida

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	10
1.1	Tuberculose.....	10
1.2	Tratamento da TB – Tuberculostáticos .....	10
1.2.1	Rifamicinas .....	11
1.2.2	Isoniazida.....	12
1.2.3	Pirazinamida .....	14
1.2.4	Etambutol.....	14
1.2.5	Aminoglicosídeos.....	14
1.2.6	Fluoroquinolonas .....	15
1.2.7	Doses recomendadas dos tuberculostáticos.....	15
1.3	Hepatotoxicidade a Fármacos.....	16
1.4	Hepatotoxicidade aos Tuberculostáticos .....	16
1.4.1	Idade.....	16
1.4.2	Sexo.....	17
1.4.3	Desnutrição.....	17
1.4.4	Fatores genéticos .....	17
1.4.5	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) .....	18
1.4.6	Doença hepática prévia .....	18
1.4.7	Dose diária.....	19
1.5	Tuberculose e Transplante de Órgãos Sólidos .....	19
1.6	Hepatotoxicidade a Tuberculostáticos e transplante de órgãos sólidos .....	20
2	JUSTIFICATIVA .....	21
3	OBJETIVOS .....	22
4	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	23
5	ARTIGO A SER PUBLICADO .....	28
5.1	Versão do Artigo em Português .....	29
5.2	Versão do Artigo em Inglês .....	44
6	CONCLUSÃO .....	61
7	PERSPECTIVAS.....	62
8	ANEXOS .....	63
8.1	Tabelas de dados não divulgados.....	63
8.2	Termo de Confidencialidade e Sigilo.....	66
8.3	Formulário de coleta de dados .....	67
8.4	Submissão do artigo.....	69
8.5	Aprovação CEP – UFCSPA .....	70

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 TUBERCULOSE

A tuberculose (TB) é um grande problema de saúde mundial, sendo a segunda causa de morte no mundo entre as doenças infectocontagiosas. Em 1993 foi declarada como uma emergência de saúde pública pela Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>1</sup>. A estimativa mundial em 2011 foi de nove milhões de casos novos e 1,4 milhões de mortes por TB. Estima-se que mais de dois bilhões de pessoas estejam infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* no mundo e que, dessas, 10 a 20% têm risco de desenvolver a doença<sup>1, 2</sup>. O desenvolvimento de tuberculose é muito maior em pacientes imunossupressos, como portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pacientes transplantados, principalmente de órgãos sólidos<sup>1, 3</sup>.

O Brasil é classificado pela OMS como um dos 22 países com maior carga de tuberculose no mundo, sendo o décimo sétimo em número de casos e o vigésimo segundo em incidência, prevalência e mortalidade. A incidência no Brasil em 2012 foi de 36,1 casos/100.000 habitantes (hab.), com taxa de mortalidade em torno de 2,4 casos /100.000 hab. O Rio Grande do Sul foi um dos estados com maior incidência, com uma taxa de 46,5 casos/100.000 hab. e mortalidade de 2,5 casos /100.000 hab. em 2010, sendo Porto Alegre a capital com maior taxa de incidência (106,4 casos/100.000 hab.) e com uma taxa de mortalidade de 4 casos /100.000 hab<sup>4, 5, 6</sup>.

## 1.2 TRATAMENTO DA TB – TUBERCULOSTÁTICOS

Os objetivos do tratamento da TB são curar o paciente e diminuir o risco de transmissão do bacilo para a população saudável<sup>7</sup>. A forma pulmonar é a forma mais frequente de TB, correspondendo a 90%, e destes, 60% são bacilíferos. O diagnóstico e o início do tratamento precoces são importantes estratégias para interromper a cadeia de transmissão<sup>6</sup>. O tratamento é longo, com duração de seis ou mais meses, e pode estar associado a vários efeitos adversos e interações medicamentosas que, dependendo da intensidade, estão relacionados à troca do ou, até mesmo, descontinuação do esquema terapêutico<sup>7</sup>.

O esquema terapêutico utilizado anteriormente era o RHZ, no entanto a partir de 2009 foi acrescentada uma quarta droga a esse esquema. Esse acréscimo se deve ao aumento da resistência a isoniazida (3,5% para 6%) e a rifampicina (0,2% para 1,5%) ocorrido no período de 1997 a 2000<sup>8</sup>. A droga escolhida, portanto, foi o etambutol que, associado à isoniazida, tem menor risco de falência terapêutica e recidiva da TB. Conseqüentemente o esquema de primeira escolha no Brasil desde 2009 é a combinação de R, H, Z e E<sup>6, 8</sup>. Nos pacientes com intolerância ou contraindicação ao uso do esquema de primeira linha, têm-se como opções terapêuticas os aminoglicosídeos e fluoroquinolonas, assim como outras drogas reservadas para tratamento de *M. tuberculosis* resistente<sup>7</sup>.

A seguir serão descritas as características de cada componente do esquema terapêutico da TB, com ênfase nas drogas de primeira linha.

### 1.2.1 Rifamicinas

As rifamicinas são antibióticos macrocíclicos relacionados e os fármacos pertencentes a esta classe são a rifampicina, rifabutina e rifapentina<sup>9</sup>. Todas elas têm ação contra o *M. tuberculosis*.

A rifampicina é o fármaco mais importante no tratamento da TB, sendo utilizada desde 1966<sup>7, 9</sup>. Tem efeito bactericida, atuando tanto no bacilo metabolicamente ativo quanto na sua fase de dormência. A concentração inibitória mínima (CIM) para o bacilo da TB é de 0,05-0,50 µg/mL<sup>7</sup>.

Seu mecanismo de ação se dá através do bloqueio da RNA polimerase DNA dependente, inibindo a transcrição gênica do *M. tuberculosis*<sup>7</sup>. Impede, portanto, a síntese proteica causando morte celular<sup>9</sup>. A resistência se deve a mutações, inserções ou deleções no gene *rpoB* da RNA polimerase<sup>7, 10</sup>. A resistência a rifampicina é observada em menor frequência que a resistência a isoniazida ou estreptomicina, porém sua presença está geralmente associada à resistência a isoniazida, podendo ser utilizada como marcador para *M. tuberculosis* multirresistente<sup>11, 12</sup>.

O metabolismo da rifampicina é predominantemente hepático (85%), através das enzimas do CYP450 e sua excreção se dá principalmente por via biliar (60-65%). Os eventos adversos mais graves são a hepatite medicamentosa, exantema e reações imunológicas<sup>7</sup>.

Potente indutor do CYP450 e da UPD-glicoruniltransferase, a rifampicina diminui a meia-vida de vários fármacos através do aumento do metabolismo e diminuição do nível plasmático desses fármacos. Principais interações medicamentosas são com anticoagulantes orais, antirretrovirais (inibidores da protease e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa), inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), antifúngicos triazólicos, contraceptivos orais, fenitoína, estatinas, isoniazida, entre outros<sup>13</sup>.

A rifabutina também tem ação indutora do CYP450, no entanto sua ação é mais fraca, com menos potencial de interação medicamentosa<sup>13,14</sup>.

### 1.2.2 Isoniazida

A isoniazida é um dos fármacos primários e mais importantes no tratamento da TB, utilizado desde 1952. Sua função é bactericida para os bacilos de multiplicação rápida<sup>7</sup>, e bacteriostática para os bacilos com crescimento lento<sup>9</sup>. A concentração inibitória mínima (CIM) para o *M. tuberculosis* varia de 0,02-0,20 µg/mL<sup>7</sup>.

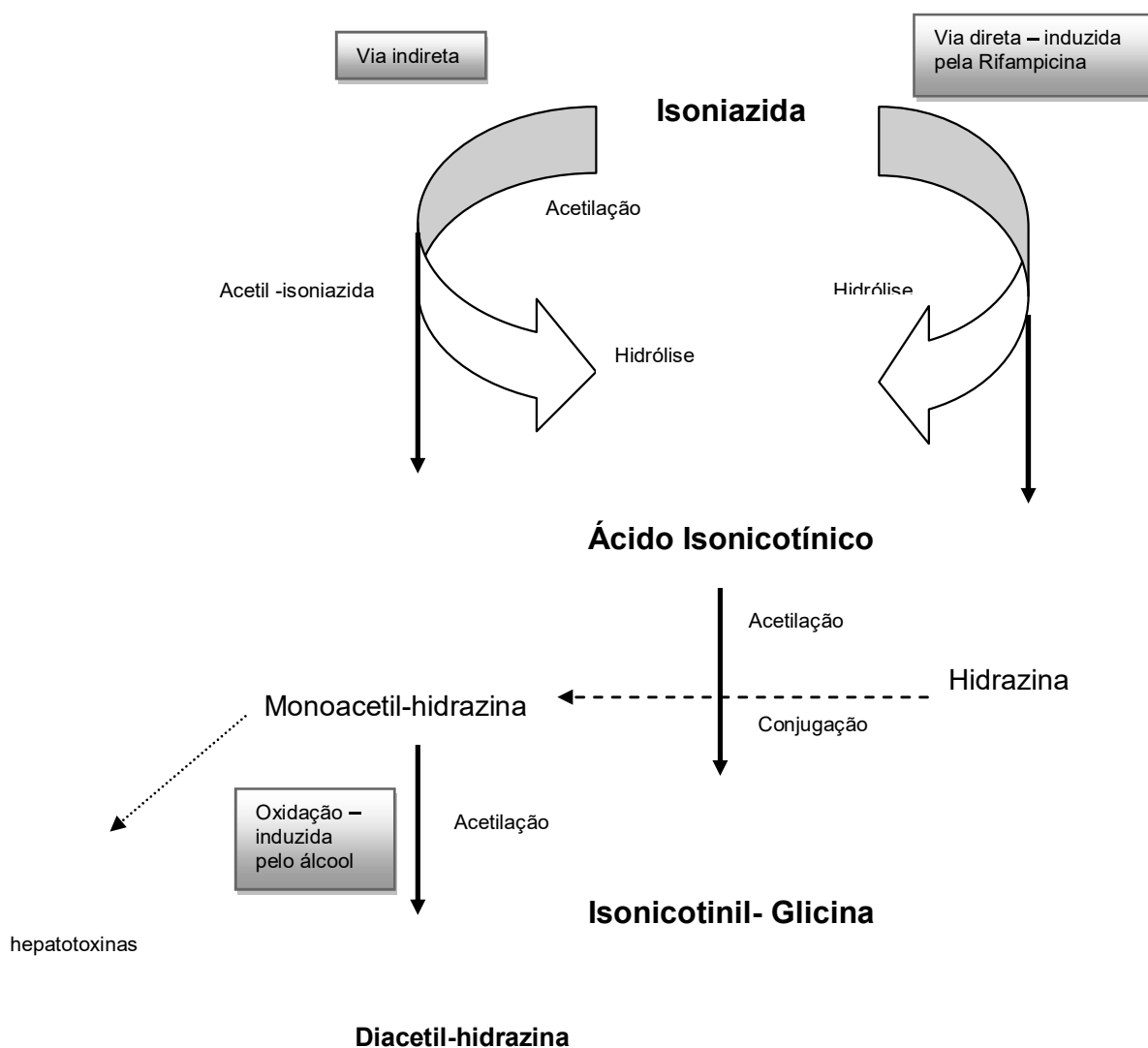
Constitui-se num pré-fármaco, convertido pela enzima catalase-peroxidase (katG) micobacteriana em metabólitos ativos (radicais reativos de oxigênio e radicais orgânicos) que inibem a biossíntese dos ácidos micólicos, lipídios longos e ramificados fixados em um polissacarídeo na parede celular micobacteriana. Essa ação causa, portanto, dano ao DNA e consequente morte de bacilo de Koch<sup>7, 9</sup>. A resistência a isoniazida pode resultar de uma variedade de mutações em um ou mais genes que codificam as enzimas katG, InhA (envolvida na síntese do ácido micólico)<sup>9, 15</sup> e a alkyl hidroperóxido redutase (AhpC) relacionada à resposta celular ao estresse oxidativo<sup>15</sup>, impedindo a conversão do pré-fármaco em seu metabólito ativo, mais comum, e também mutações nos genes envolvidos na biossíntese do ácido micólico<sup>9</sup>.

A isoniazida é rapidamente absorvida após administração oral ou parenteral, difundindo-se prontamente em todos os líquidos corporais e células<sup>9</sup>. Tem metabolização hepática, por acetilação através da N-acetiltransferase, produzindo acetilisoniazida e ácido isonicotínico e sua via metabólica pode ser induzida pela rifampicina, aumentando risco para toxicidade hepática e por uso de álcool (Figura 1). Sua excreção é predominantemente renal (75-95%) e em sua maior parte metabólitos inativos<sup>7, 9</sup>.

Eventos adversos mais graves são neuropatia periférica, em 20% dos casos e dose dependente, efeitos no sistema nervoso central (psicose, crise convulsiva, confusão mental e coma), alterações hematológicas e vasculite, síndrome Lupus-like e toxicidade hepática<sup>6,7</sup>.

A isoniazida é inibidora das famílias CYP2C9, CYP2C19 e CYP2E1 do CYP450, e um efeito mínimo na família CYP3A. Essa ação pode elevar a concentração sérica de alguns medicamentos a níveis tóxicos, como anticonvulsivantes, benzodiazepínicos e anticoagulantes orais<sup>7</sup>.

Figura 1 - Metabolismo hepático da Isoniazida induzido por rifampicina e álcool.



### 1.2.3 Pirazinamida

Antimicrobiano derivado do ácido nicotínico, a pirazinamida é utilizada no tratamento da TB desde 1952. Tem ação micobactericida e esterelizante, sendo seu alvo o gene do ácido graxo sintase I do *M. tuberculosis*, o qual está envolvido na biossíntese do ácido micólico, componente da parede celular micobacteriana. A concentração inibitória mínima para o *M. tuberculosis* é de 6,25-50,0 µg/mL em pH 5,5. A resistência ocorre quando há mutação no gene *pnzA*<sup>7, 9</sup>.

O metabolismo da pirazinamida é hepático e 70% são excretados via renal. Os eventos adversos mais comuns são farmacodermia, rabdomiólise, artrite gótica aguda e hepatotoxicidade<sup>7</sup>. É a droga mais hepatotóxica dentre as anti-TB, potencializando-se esse efeito quando em combinação com isoniazida e rifampicina<sup>7, 17</sup>.

### 1.2.4 Etambutol

O etambutol é utilizado no tratamento da TB desde 1966. Sua ação é bacteriostática nas doses usuais, atuando sobre os bacilos de multiplicação rápida intra e extracelulares. A concentração inibitória mínima é de 1-5 µg/mL para o bacilo de Koch<sup>7</sup>. Seu mecanismo de ação se dá pela inibição das enzimas arabinosil transferases, envolvidas na biossíntese da parede celular<sup>9</sup>. Mutações associadas ao gene *embB* podem ser identificadas em isolados de *M. tuberculosis* altamente resistentes<sup>18</sup>.

Metabolização hepática, tendo como mecanismo principal a oxidação. A excreção do etambutol é principalmente renal<sup>7</sup>.

O evento adverso mais frequente é a neurite óptica, resultando em diminuição da acuidade visual e incapacidade em distinguir o vermelho do verde<sup>9</sup>. Deve-se evitar o seu uso em crianças menores de cinco anos, cuja capacidade de avaliação visual seja difícil<sup>7, 9</sup>.

### 1.2.5 Aminoglicosídeos

Dentre os aminoglicosídeos os que têm ação contra o *M. tuberculosis* são a estreptomicina e a amicacina. A estreptomicina é a mais usada, geralmente como droga de segunda linha, reservando-se a amicacina para cepas multirresistentes<sup>6</sup>.

A estreptomicina tem ação bactericida *in vitro*, porém *in vivo* não consegue erradicar o bacilo. Por não penetrar prontamente no bacilo vivo, é incapaz de matar as micobactérias intracelulares<sup>9</sup>. Quando usada, o tempo de tratamento se prolonga para 12 meses<sup>6, 8</sup>.

O efeito colateral mais comum é a ototoxicidade, por comprometimento do oitavo nervo craniano<sup>6, 9</sup>.

#### 1.2.6 Fluoroquinolonas

As fluoroquinolonas têm como alvo as enzimas DNA girase e a DNA topoisomerase causando morte celular<sup>19</sup>. As já em uso são o ofloxacino e levofloxacino. O moxifloxacino e o gatifloxacino estão em estudo de fase III. São fármacos geralmente usados nos esquemas de segunda linha, porém têm demonstrado eficácia<sup>3, 20</sup> e possibilidade de redução da duração do tratamento anti-TB em modelos animais<sup>19</sup>.

#### 1.2.7 Doses recomendadas dos tuberculostáticos

O esquema básico para tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes é composto pelos fármacos: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol<sup>6</sup>. As doses recomendadas encontram-se na figura 2.

Figura 2 – Doses esquema básico de tratamento de TB

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
RHZE (fase intensiva)	R/H/Z/E Comprimido com 150/75/400/275 mg	20-35 kg	2 comprimidos	2
		36-50 kg	3 comprimidos	
		>50 kg	4 comprimidos	
RH (Fase de manutenção)	R/H Comprimido com 150/75 mg	20-35 kg	2 comprimidos	4
		36-50 kg	3 comprimidos	
		>50 kg	4 comprimidos	

*Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil<sup>6</sup>.*

Na meningoencefalite tuberculosa a fase de manutenção aumenta para 7 meses. Quando esquema de segunda linha é necessário a dose de Levofloxacino

são 750mg a cada 24 horas e estreptomicina 1000mg/ampola (500mg: 20-35kg; 750mg: 36-50kg e > 50kg: 1000mg)<sup>6</sup>.

### 1.3 HEPATOTOXICIDADE A FÁRMACOS

Lesão hepática induzida por drogas é uma das causas mais frequentes de retirada de medicamentos do mercado e é responsável por mais de 50% dos casos atualmente descritos de insuficiência hepática nos Estados Unidos da América<sup>21</sup>.

Uma das formas de toxicidade hepática é por reação idiossincrásica, uma reação rara, que não esta ligada diretamente a dose diária da medicação e sua patogenia é pouco conhecida. Ela ocorre por interação de vários fatores: genéticos, não genéticos e ambientais. Alguns fatores de risco são idade, sexo, doenças hepáticas crônicas, HIV, etc<sup>22</sup>.

Hepatotoxicidade é definida como aumento de transaminases 3 vezes o valor da normalidade acompanhada de sintomas (náuseas, vômitos, dor abdominal, anorexia, mal estar) ou o aumento de 5 vezes do valor da normalidade das transaminases, com ou sem sintomas, ou aumento de bilirrubinas ou icterícia clínica<sup>8</sup>.

### 1.4 HEPATOTOXICIDADE AOS TUBERCULOSTÁTICOS

A toxicidade hepática tem impacto negativo no tratamento da tuberculose, acarreta pior desfecho da TB, alta morbidade e mortalidade<sup>23</sup>, e troca ou até mesmo descontinuidade do esquema terapêutico<sup>7, 24</sup>. A incidência de hepatotoxicidade, relacionada aos tuberculostáticos na população geral, varia de 2 a 28%<sup>25</sup>.

Os fatores de risco para desenvolvimento da hepatotoxicidade na população geral são: idade avançada, sexo feminino, desnutrição, pacientes acetiladores lentos, uso abusivo de álcool, infecção pelo HIV e doença hepática prévia<sup>25</sup>. A presença da rifampicina no esquema tuberculostático foi associada, em uma meta-análise, a aumento na incidência de hepatotoxicidade<sup>26</sup>.

#### 1.4.1 Idade

O avanço da idade vem sendo descrito como fator de risco para hepatotoxicidade a tuberculostáticos e, em alguns estudos, como fator preditor

independente para tal desfecho<sup>17</sup>. Essa associação pode explicar-se por idade avançada estar relacionada à diminuição do metabolismo das enzimas do CYP450 e pela perda de função renal, aumentando a concentração das drogas no fígado. A diminuição do volume e circulação sanguínea hepática também são fatores que aumentam risco de hepatotoxicidade a drogas nessa população<sup>25</sup>. A ATS, em sua revisão de manejo da hepatotoxicidade, observou uma relação entre hepatotoxicidade e idade igual ou superior a 35 anos<sup>26</sup>. Em uma revisão sistemática, no entanto, a idade maior que 35 anos não mostrou significância estatística com relação ao aumento da frequência da hepatotoxicidade<sup>17</sup>. Outros estudos evidenciaram essa relação em pacientes com 40 anos ou mais<sup>27-30</sup>.

#### 1.4.2 Sexo

O gênero feminino é outro fator de risco apontado, no entanto nem sempre os estudos mostram significância estatística<sup>26</sup>. Em estudo recente, Chamorro et al. mostraram que o sexo feminino elevou o risco em quase três vezes para o desenvolvimento de hepatotoxicidade relacionada ao uso de tuberculostáticos<sup>31</sup>.

#### 1.4.3 Desnutrição

A desnutrição é outro fator de risco descrito para hepatotoxicidade relacionada ao uso de tuberculostáticos<sup>25, 26, 32, 33</sup>. Índice de massa corporal (IMC) baixo vem se mostrando fator de risco independente<sup>32, 34</sup>. Albumina sérica é outro marcador biológico de desnutrição quando em valores abaixo da normalidade (menor que 3,5mg/dL), mostrando relação com aumento da toxicidade hepática em pacientes em uso de tuberculostáticos<sup>32</sup>.

#### 1.4.4 Fatores genéticos

Fatores genéticos também estão relacionados ao metabolismo das drogas e hepatotoxicidade<sup>35</sup>. O polimorfismo da N-acetiltransferase II é o que mais vem mostrando relação. Uma meta-análise em 2012 revisou 14 estudos, evidenciando um risco relativo para desenvolvimento de hepatotoxicidade de 4,7 (IC 95% 3,3-6,7;  $p < 0,001$ ) em pacientes com polimorfismo da NAT-2 que confere acetilação lenta das drogas no fígado (pacientes acetiladores lentos)<sup>36</sup>. Um estudo brasileiro também

demonstrou a associação dos acetiladores lentos com injúria hepática, encontrando um risco de mais de cinco vezes para desenvolvimento desse efeito colateral<sup>23</sup>. Esse polimorfismo está associado principalmente ao metabolismo da isoniazida<sup>35</sup>. Polimorfismos no CYP2E1 também têm demonstrado associação com hepatotoxicidade a isoniazida<sup>30</sup>. Alguns estudos vêm mostrando a associação do antígeno leucocitário humano DR2 com tuberculose pulmonar. A relação entre alelos do MHC-II e o desenvolvimento de hepatotoxicidade tem sido estudada<sup>22</sup> e foi descrita em pacientes indianos recebendo tuberculostáticos, mostrando uma chance quatro vezes maior para desenvolver hepatotoxicidade nos pacientes com ausência do alelo HLA DQA1\*0102 e com chance de quase duas vezes, quando presença do alelo HLA-DQB1\*0201<sup>37</sup>.

#### 1.4.5 Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

A infecção pelo HIV aumenta o risco de hepatotoxicidade durante o tratamento da TB<sup>25,26</sup>. O porquê da infecção pelo HIV conferir um risco aumentado, ainda não está bem claro, porém uma das explicações seria que na doença aguda HIV/AIDS a atividade da rota oxidativa, no metabolismo hepático das drogas, estaria alterado<sup>25</sup>. Ungo et al mostraram um risco para hepatotoxicidade a tuberculostáticos de quatro vezes mais em pacientes infectados pelo HIV e de 14 vezes maior em coinfectados HIV/HCV<sup>38</sup>. Um estudo conduzido em Porto Alegre evidenciou que a infecção pelo HIV é um fator de risco independente para o desenvolvimento de hepatotoxicidade associada ao uso de tuberculostáticos<sup>39</sup>. Outro estudo brasileiro demonstrou associação do HIV com polimorfismo da NAT-2, evidenciando mais toxicidade hepática nesses pacientes<sup>23</sup>.

#### 1.4.6 Doença hepática prévia

Hepatopatia prévia também tem demonstrado associação com hepatotoxicidade a tuberculostáticos<sup>32</sup>. As infecções por HBV e HCV são as mais descritas<sup>26</sup>. Uma coorte prospectiva, conduzida na Espanha, evidenciou um risco relativo para desenvolvimento de hepatite medicamentosa associada ao uso de drogas anti-TB, de 2,3 vezes maior nos pacientes portadores de hepatite viral B ou C ( $p=0,04$ ), sem correlação na análise multivariada<sup>33</sup>. Outros estudos evidenciaram que ser portador de HCV é fator de risco para hepatite relacionada ao uso de

tuberculostáticos, mas não se demonstrou como fator independente na análise multivariada<sup>39, 40</sup>. Em 1998, um estudo norte americano, no entanto, evidenciou um risco relativo de cinco vezes para desenvolvimento de toxicidade hepática associada ao uso de tuberculostáticos em pacientes infectados pelo HCV, e de 14 vezes, quando coinfeção com HIV<sup>38</sup>. Pacientes com cirrose e doença gordurosa do fígado (NASH) apresentaram quatro vezes mais chance de desenvolver hepatite induzida por tuberculostáticos<sup>32</sup>.

#### 1.4.7 Dose diária

A dose diária dos tuberculostáticos também pode estar associada ao risco de desenvolver hepatotoxicidade<sup>29</sup>. Um estudo demonstrou que as doses diárias elevadas de rifampicina e isoniazida estão associadas à hepatotoxicidade ( $p=0,02$ )<sup>39</sup>. Outro estudo demonstrou um risco 11 vezes maior de desenvolvimento de hepatotoxicidade em pacientes em uso de pirazinamida com dose igual ou maior que 30 mg/kg/dia<sup>16,41</sup>.

### 1.5 TUBERCULOSE E TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

Nos pacientes transplantados de órgãos sólidos, a TB se comporta como uma doença oportunista, sendo que esses pacientes têm uma chance para desenvolvê-la de 20 a 74 vezes maior que a população geral<sup>3</sup>. A incidência de TB nos receptores de TOS varia entre 0,35% a mais de 15%, dependendo da endemicidade da região<sup>3, 42</sup>. A mortalidade atribuída à TB nesses pacientes também é alta, chegando a 40%, assim como a taxa de rejeição do enxerto nos pacientes com TB pode chegar a 33%<sup>42-46</sup>. A doença costuma ocorrer nos primeiros 12 meses após o transplante<sup>20, 45, 47</sup> e é muitas vezes de difícil diagnóstico, pois os pacientes geralmente são oligossintomáticos<sup>48</sup>. O tratamento é longo, realizado com fármacos potencialmente tóxicos, principalmente quando combinados, e apresenta significativa interação medicamentosa com os imunossupressores, especialmente quando o esquema contém rifampicina. A rifampicina é um forte indutor do CYP450, o que acarreta em aumento do metabolismo dos imunossupressores inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e, conseqüentemente, na redução do nível sérico desses fármacos, o que pode levar a disfunção e, até mesmo, perda do enxerto. Durante o

tratamento da TB nesses pacientes o nível sérico dos imunossupressores deve ser acompanhado constantemente e geralmente a dose deve ser aumentada em duas a cinco vezes<sup>3, 42, 43, 46, 47, 49, 50</sup>.

## 1.6 HEPATOTOXICIDADE A TUBERCULOSTÁTICOS E TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

O efeito colateral mais sério e temido relacionada às drogas anti-TB é a hepatotoxicidade<sup>25, 33, 47, 51</sup>, pois acarreta troca do esquema terapêutico e pior desfecho<sup>48</sup>.

A incidência de hepatotoxicidade a tuberculostáticos nos receptores de TOS pode variar de 2 a 50%, dependendo do tipo de órgão transplantado e da região onde o estudo foi conduzido<sup>3, 42, 43, 47, 51</sup>.

Fatores de risco para hepatotoxicidade nos pacientes transplantados ainda não são bem conhecidos, pois os estudos que descrevem hepatotoxicidade relacionada ao uso de tuberculostáticos em transplantados avaliam-na apenas como desfecho secundário<sup>42, 43, 46</sup>.

O uso de quatro ou mais drogas foi associado a maior taxa de hepatotoxicidade nos receptores de TOS<sup>3, 43</sup>, assim como o transplante de fígado<sup>42, 43, 47</sup>.

As hepatites virais B e C parecem não ter relação com hepatotoxicidade nos pacientes transplantados<sup>42</sup>.

A quimioprofilaxia ou tratamento da TB latente (ILTB) com isoniazida vem sendo amplamente estudada em pacientes transplantados, principalmente em receptores de transplante hepático, devido ao risco de hepatotoxicidade<sup>14</sup>. Apesar do risco de dano hepático pela isoniazida, estudos vêm demonstrando sua eficácia e segurança, com baixa ocorrência de hepatotoxicidade, em torno de 6%<sup>2</sup>. O tratamento da ILTB diminui os riscos para desenvolvimento de TB, doença que nesses indivíduos implica em morbidade e alta mortalidade que pode chegar a 100% nos receptores de transplante hepático<sup>2, 44, 48, 49, 52, 53</sup>.

## **2 JUSTIFICATIVA**

Os pacientes transplantados possuem risco aumentado para desenvolvimento de infecções, principalmente no primeiro ano após o transplante. TB é uma doença que possui elevada incidência em nosso meio, acometendo, com grande frequência, pacientes submetidos a transplante. As drogas tuberculostáticas apresentam vários efeitos colaterais, sendo a hepatotoxicidade o de maior preocupação, pois implica em pior desfecho tanto em relação ao enxerto, quanto em relação ao paciente em si. Nesse sentido, faltam ainda dados, na população de pacientes transplantados, sobre a frequência de hepatotoxicidade às drogas anti-TB, bem como os preditores da ocorrência de dano hepático.

### 3 OBJETIVOS

**Objetivo Principal:** avaliar a incidência de hepatotoxicidade relacionada ao uso de tuberculostáticos em pacientes transplantados de órgãos sólidos, acompanhados no Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre no, período de janeiro de 2000 a dezembro de 2012.

**Objetivo Secundário:** avaliar, nessa população, os fatores preditores de hepatotoxicidade e a frequência encontrada desse evento.

## 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dias HM, Falzon D, Fitzpatrick C, Floyd K, Glaziou P, Hiatt T, et al. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2012. ISBN 978-92-4-156450-2.
2. Holtz JE, Gould M, Meinke L, Keeffe EB, Ruoss SJ. Tuberculosis in Liver Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Patient Data. *Liver Transpl.* 2009;15:894-906.
3. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Recipients of Solid Organ Transplants. *Clin Infect Dis.* 2005;40:581–7.
4. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2013 [atualizada em 2013 Fev 22; acesso em 2013 jun 26]. Programa Nacional de Controle da Tuberculose [aproximadamente 72 telas]. Disponível em:  
[http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Mar/25/apres\\_padro\\_base\\_22\\_02\\_2013\\_site.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Mar/25/apres_padro_base_22_02_2013_site.pdf)
5. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2012 [atualizada em 2012 mar; acesso em 2013 jul 11]. Boletim Epidemiológico – Especial Tuberculose [aproximadamente 12 telas]. Disponível em:  
[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/bolepi\\_v43\\_especial\\_tb\\_correto.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/bolepi_v43_especial_tb_correto.pdf)
6. Kritski AL, Trajman A, Reis Junior AG, Netto AR, Durovni B, Sant’Anna CC, et al. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde (Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica); 2011. ISBN 978-85-334-1816-5.
7. Arbex MA, Varella MCL, Siqueira HR, Mello FAF. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations: Part 1: First-line drugs. *J Bras Pneumol.* 2010;36:626-640.
8. Conde MB, Melo FAF, Marques AMC, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol.* 2009;35:1018-1048.
9. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Goodman & Gilman’s As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2010.

10. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. Lancet. 1993;341:647-650.
11. Caws M, Duy PM, Tho DQ, Lan NT, Hoa DV, Farrar J. Mutations prevalent among rifampin- and isoniazid- resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a hospital in Vietnam. J Clin Microbiol. 2006;44:2333-2337.
12. Tortoli E, Benedetti M, Fontnelli A, Simonetti MT. Evaluation of automated BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to four major antituberculous drugs: comparison with de radiometric BACTEC 460TB method and the agar plate method of proportion. J Clin Microbiol. 2002;40:607-610.
13. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on Rifampin and Rifabutin Drug Interactions. Am J Med Sci. 2008;335:126-136.
14. Doblaz A, Alcaide F, Benito N, Gurguic M, Torre-Cisneros J. Tuberculosis in solid organ transplant patients. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30:34-39.
15. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, et al. *InhA*, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. Science. 1994;263:227-230.
16. Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. Respirol. 2006;11:699-707.
17. Kunst H, Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14:1374-1381.
18. Cunha FA, Frota CC. Bases moleculares da resistência do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas usadas no tratamento da tuberculose – Revisão. Rev Bras Anal Clin. 2005;37:157-161.
19. Zumla A, Nahid P, Cole ST. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. Nature Reviews. 2013;12:388-404.
20. Zhang XF, Lv Y, Xue WJ, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Solid Organ Transplant Recipients: Experience from a Single Center in China. Transplant Proc. 2008;40:1382–1385.
21. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Eng J Med. 2003; 349: 474-485.
22. Chalasani N, Björnsson E. Risk Factors for Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. Gastroenterology. 2010;138:2246–2259.

23. Possuelo LG, Castelan JA, Brito TC, et al. Association of slow N-acetyltransferase 2 profile and anti-TB drug induced hepatotoxicity in patients from Southern Brazil. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:673-681.
24. Shang P, Xia Y, Liu F, et al. Incidence, Clinical Features and Impact on Anti-Tuberculosis Treatment of Anti-Tuberculosis Drug Induced Liver Injury (ATLI) in China. *PLoS ONE*. 2011;6:1-7.
25. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, Lange WCM, Van der Ven AJAM, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:192–202.
26. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:935–952.
27. Babalik A, Arda H, Bakirci N, et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk Toraks*. 2012;60:136-144.
28. 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;9:2026–2030.
29. Warmelink I, ten Hacken NH, van der Werf TS, van Altena R. Weight loss during tuberculosis treatment is an important risk factor for drug-induced hepatotoxicity. *Br J Nutr*. 2011;105:400-408.
30. Huang Y-S, Chern H-D, Su W-J, et al. Cytochrome P450 2E1 Genotype and the Susceptibility to Antituberculosis Drug-Induced Hepatitis. *Hepatology*. 2003;37:924-930.
31. Chamorro JG, Castagnino JP, Musella RM, et al. Sex, ethnicity, and slow acetylator profile are the major causes of hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs. Abstract. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:323-328.
32. Makhoulouf HA, Helmy A, Fawzy E, El-Attar M, Rashed HAG. A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases. *Hepatol Int*. 2008;2:353–360.
33. Fernández-Villar A, Sopeña B, Fernández-Villar R, et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:1499-1505.

34. Singh J, Arora A, Garg PK, Thakur VS, Pande JN, Tandon RK. Anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: role of predictive factors. *Postgrad Med J*. 1995;71:359-362.
35. Nanashima K, Mawatari T, Tahara N, et al. Genetic variants in antioxidant pathway: Risk factors for hepatotoxicity in tuberculosis patients. *Tuberculosis*. 2012;92:253-259.
36. Wang P-Y, Xie S-Y, Hao Q, Zhang C, Jiang B-F. *NAT2* polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:589-595.
37. 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;166:916-919.
38. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, et al. Anti-tuberculosis Drug-induced Hepatotoxicity: The Role of Hepatitis C Virus and the Human Immunodeficiency Virus. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1871-1876.
39. Nader LA, Mattos AA, Picon PD, Bassanesi SL, Mattos AZ, Rodriguez MP. Hepatotoxicity due to rifampicin, isoniazide and pyrazinamide in patients with tuberculosis: Is anti-HCV a risk factor? *Ann Hepatol*. 2010;9:70-74.
40. Kwon YS, Koh W-J, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon J. Hepatitis C Virus Infection and Hepatotoxicity During Anti-tuberculosis Chemotherapy. *Chest*. 2007;131:803-808.
41. Van Hest R, Baars H, Kik S, et al. Hepatotoxicity of Rifampin-Pyrazinamide and Isoniazid Preventive: Therapy and Tuberculosis Treatment. *Clin Infect Dis*. 2004;39:488-496.
42. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Solid-Organ Transplant Recipients: Impact and Implications for Management. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1266-1277.
43. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, et al. Tuberculosis in Solid-Organ Transplant Recipients: Consensus Statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1276-1284.

44. HSU M-S, Wang JL, KO WJ, et al. Clinical Features and Outcome of Tuberculosis in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Med Sci*. 2007;334:106–110.
45. Chen SY, Wang CX, Chen LZ, et al. Tuberculosis in southern Chinese renal-transplant recipients. *Clin Transplant*. 2008;22:780–784.
46. Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, et al. Tuberculosis after Solid-Organ Transplant: Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) Cohort. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1657–1665.
47. Bodro M, Sabé N, Santín M, et al. Clinical Features and Outcomes of Tuberculosis in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2012;44:2686–2689.
48. Fábrega E, Sampedro B, Cabezas J, et al. Chemoprophylaxis With Isoniazid in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl*. 2012;18:1110-1117.
49. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda, J, et al. Clinical Presentation and Outcome of Tuberculosis in Kidney, Liver and Heart transplant recipients in Spain. *Transplantation*. 1997;63:1278-1286.
50. Arslan H, Ergin F, Oner-Eyuboglu F, Akcay S, Karakayali H, Haberal M. Tuberculosis in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2003;35:2670–2681.
51. Chen CH, Lian JD, Cheng CH, Wu MJ, Lee WC, Shu KH. Mycobacterium tuberculosis infection following renal transplantation in Taiwan. *Transpl Infect Dis*. 2006;8:148-156.
52. Stucchi RSB, Boin ISFS, Angerami RN, Zanaga L, Ataide EC, Udo EY. Is Isoniazid Safe for Liver Transplant Candidates With Latent Tuberculosis? *Transplant Proc*. 2012;44:2406-2410.
53. Sonika U, Kar P. Tuberculosis and liver disease: management issues. *Trop Gastroenterol* .2012; 33:102-106.

## **5 ARTIGO A SER PUBLICADO**

**Hepatotoxicidade em Pacientes Transplantados de Órgãos Sólidos em  
Tratamento para Tuberculose**

**Risk Factors for Hepatotoxicity in Solid Organ Transplants Recipients on  
Treatment for Tuberculosis**

## 5.1 VERSÃO DO ARTIGO EM PORTUGUÊS

### **Hepatotoxicidade em Pacientes Transplantados de Órgãos Sólidos em Tratamento para Tuberculose**

Schultz V<sup>1</sup>, Marroni CA<sup>1,2</sup>, Amorim CS<sup>3</sup>, Baethgen LF<sup>1</sup>, Pasqualotto AC<sup>1,4</sup>

1. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Programa de Pós- Graduação em Hepatologia, Porto Alegre, Brasil;
2. Unidade de Transplante Hepático, Hospital Dom Vicente Scherer, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil;
3. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Graduação em Biomedicina;
4. Laboratório de Biologia Molecular, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

## Resumo

**Introdução:** A Tuberculose (TB) tem alta morbi-mortalidade nos receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS) e esses pacientes têm chance 20-74 vezes maior que a população geral de desenvolver tal doença. Além dos danos inerentes à doença, o risco de dano hepático causado pelos tuberculostáticos é de grande importância, pois implica em pior desfecho. A incidência da hepatotoxicidade nos receptores de TOS tratando TB varia de 2 a 50%. Sendo um tema escasso e de grande impacto nos transplantados, o objetivo deste estudo é avaliar a incidência de hepatotoxicidade aos tuberculostáticos e os fatores preditores nessa população.

**Pacientes e Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, realizado em um hospital de referência para transplantes no Brasil. Incluíram-se receptores de TOS que realizaram tratamento para TB após o transplante, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2012.

**Resultados:** Foram incluídos 69 pacientes receptores de rins, fígado e pulmões. A incidência de TB nos receptores de TOS foi de 1,98% e a incidência de hepatotoxicidade aos tuberculostáticos foi de 33,3%. Os fatores risco independentes para hepatotoxicidade foram o uso de rifampicina em dose diária  $\geq 600\text{mg}$  ( $p=0,016$ , RR 2,47; IC95% 1,18-5,15) e transplante pulmonar ( $p=0,017$ ; RR 2,05; IC95% 1,14-3,70). O transplante renal se apresentou como fator protetor para hepatotoxicidade ( $p=0,036$  RR 0,50, IC95% 0,26-0,96). A mortalidade foi maior nos pacientes com hepatotoxicidade (43,5%).

**Conclusão:** O uso de rifampicina em doses de 600mg ou mais demonstrou-se como fator de risco independente para hepatotoxicidade com um risco aproximadamente 3 vezes maior na população em estudo. Estudos prospectivos devem ratificar os demais fatores preditores de hepatotoxicidade avaliados nesta coorte e seus reais efeitos nos receptores de órgãos sólidos.

**Palavras chaves:** Tuberculose, agentes anti-tuberculose, dano hepático induzido por drogas, transplante de órgãos.

## **Introdução**

A Tuberculose (TB) é um grande problema de saúde mundial. Em 2011 a estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) foi de nove milhões de casos novos e 1,4 milhões de mortes no mundo [1]. O Brasil está entre os 22 países com maior incidência, prevalência e mortalidade por TB e Porto Alegre é a capital brasileira com maior incidência, com 106,4 casos/100.000 habitantes em 2012 [2]. Os pacientes imunossupressos, infectados pelo HIV e transplantados, estão entre os mais suscetíveis para o desenvolvimento da TB. [1-3].

Nos pacientes transplantados, a TB se comporta como doença oportunista, sendo que esses indivíduos têm de 20-74 vezes mais chance de desenvolvê-la que a população geral [3]. A incidência de TB nos receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS) varia entre 0,4-15%, dependendo da endemicidade local [4,5]. A TB é uma doença que causa grande morbidade, com risco aumentado de perda do enxerto (33%) [4], assim como alta mortalidade, podendo chegar a 100%, dependendo do órgão transplantado [6-9].

Além da alta mortalidade, o tratamento de TB é longo e com fármacos potencialmente tóxicos, principalmente quando em combinação, sendo a hepatotoxicidade o efeito colateral mais sério e temido [10-12]. A incidência nos receptores de TOS relatada na literatura varia amplamente, de 2-50% [3-5,13,14]. Os fatores de risco para toxicidade hepática na população geral têm sido identificados como idade avançada, sexo feminino, desnutrição, HIV, doenças hepáticas prévias, hepatites virais C e B (VHC e VHB) e uso abusivo de álcool [15]. A interação medicamentosa com os imunossupressores é outro fator importante, principalmente quando o esquema contém rifampicina [11,12].

O objetivo deste estudo é avaliar a incidência de hepatotoxicidade relacionada ao uso de tuberculostáticos em uma coorte de receptores de TOS, os fatores preditores para esse evento, assim como comparar a sua frequência com a população geral.

## **Pacientes e Métodos**

Estudo retrospectivo, realizado no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, um centro de referência para transplante na América Latina. Foi realizada a

revisão 76 prontuários de pacientes transplantados de rim, incluindo rim-pâncreas, fígado e pulmão no período de 01 janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2012 que haviam tido diagnóstico de TB e iniciado tratamento com qualquer esquema terapêutico para a doença. As listas dos pacientes foram obtidas junto às equipes de transplantes da Instituição.

O diagnóstico de TB foi considerado confirmado quando realizado através de cultivo positivo para *M. tuberculosis*; “Provável” quando positividade do exame microscópico (baciloscopia) do escarro, do lavado broncoalveolar (LBA) ou de outras secreções ou tecidos, histopatologia sugestiva de TB; e/ou teste de biologia molecular (reação em cadeia da polimerase – PCR) positivo para *M. tuberculosis* em tecidos ou líquidos corporais; e o diagnóstico “possível” em pacientes que foram tratados por apresentarem sinais e sintomas sugestivos de TB associados ou não à reatividade do teste tuberculínico - PPD.

Sete pacientes foram excluídos: quatro pacientes por insuficiência de dados no prontuário, um paciente por ter falecido antes do início do tratamento, dois por terem recidiva da doença.

As variáveis estudadas foram idade, sexo, órgão transplantado, índice de massa corporal (IMC), período de desenvolvimento da TB após transplante, disfunção do enxerto, imunossuppressores usados concomitantemente ao esquema tuberculostático, dose diária dos tuberculostáticos, coinfeções, hepatopatia prévia e tempo de desenvolvimento de hepatotoxicidade.

Hepatotoxicidade foi definida como o aumento igual ou maior que três vezes no valor das enzimas hepáticas (aminotransferases) associado ou não a sintomas como náuseas, vômitos, dor abdominal e icterícia clínica [16] e/ou aumento da bilirrubina sérica total maior que 1,5 mg/dL [17].

Estatística descritiva foi utilizada para apresentar os dados. Variáveis qualitativas foram tratadas com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Variáveis quantitativas foram abordadas com o teste T de Student ou teste de Mann-Whitney, na dependência da distribuição dos dados. Para todas as comparações, valores de  $p \leq 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. Todas as variáveis com valor  $p < 0,2$  à análise univariada, foram incluídas no modelo multivariado. A análise dos dados foi realizada com o programa SPSS for Windows versão 16.0.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), sob o número 914/12.

## Resultados

No período estudado foram realizados 3.482 transplantes, sendo 2.303 de rim, 840 de fígado e 339 de pulmão. Os pacientes permanecem em acompanhamento na instituição com as respectivas equipes após o transplante. O número de pacientes que apresentaram TB foram 69, destes 43 transplantes renais [38 rim e 5 rim - pâncreas], 16 pulmonares e 10 hepáticos. A incidência de TB no período foi de 1,98% nos receptores de TOS, com incidência de 1,2%, 1,9% e 4,7% para os transplantados de fígado, rim e pulmão, respectivamente. A densidade de incidência encontrada foi de 1,65 casos por 1.000 pacientes-ano nesta população. O tempo mediano para desenvolvimento de TB após o transplante foi de 18 meses (variação, 0-187 meses).

Vinte e três pacientes apresentaram hepatotoxicidade, sendo a incidência cumulativa de 33,3% ao longo do estudo e a densidade de incidência de 27,8 casos por 1.000 pacientes-ano. O tipo de TB mais comum nesses pacientes foi a pulmonar (39,5%, n=9), seguido de extrapulmonar (34,8%, n=8) e disseminada (26,1%, n=6). O diagnóstico nesse grupo foi feito na sua grande maioria pela baciloscopia (BAAR) nos espécimes clínicos (87,0%, n=20), seguido de cultivo positivo para *M. tuberculosis* (21,7%, n=5), histopatologia (34,8%, n=8), e por PCR, citologia e diagnóstico empírico (4,3% cada).

Os pacientes que tiveram hepatotoxicidade eram em sua maioria homens (56,5%), com média de idade e peso de 48.3 anos e 62.2 Kg, respectivamente, não havendo diferença estatisticamente significativa com os pacientes que não apresentaram hepatotoxicidade (Tabela 1). A maioria dos pacientes com hepatotoxicidade (60,9%) tinha IMC entre 18-25, faixa normal de peso pela classificação da OMS [31] (Tabela 1).

A mediana de tempo para a ocorrência de hepatotoxicidade foi de 15 dias (variação 4-239 dias). Dos pacientes que apresentaram hepatotoxicidade, 21,7% (n=5) não necessitaram interromper o tratamento, pois apresentaram hepatite leve.

O uso de rifampicina em dose diária igual ou maior que 600mg mostrou-se como fator de risco para hepatotoxicidade na análise univariada. A dose média diária

calculada por peso foi maior nos pacientes que desenvolveram hepatotoxicidade, porém sem diferença estatisticamente significativa (Tabela 2). A presença de doença hepática prévia, hepatites virais, infecção pelo HIV e uso concomitante de imunossupressores não apresentaram correlação com hepatotoxicidade. Não houve associação entre hepatotoxicidade e a presença de disfunção do enxerto ( $p=0.266$ ) (Tabela 4).

Na análise multivariada, os fatores de risco independentes foram o transplante pulmonar (RR 2,05; IC95% 1,14 - 3,70) e o uso de rifampicina em dose igual ou maior que 600mg por dia (RR 2,47; IC95% 1,18 - 5,15) (Tabela 3). O transplante renal apresentou-se como fator protetor (RR 0,50 IC95% 0,26-0,96) (Tabela 3).

Em relação ao desfecho da infecção, a cura da TB ocorreu em 69,6% dos pacientes sem hepatotoxicidade e 34,8% nos com hepatotoxicidade ( $p=0.012$ ) (Tabela 4). Os pacientes com hepatotoxicidade morreram mais do que os sem, 43,5 x 19,6% respectivamente (Tabela 4).

## **Discussão**

A despeito da importância da TB, considerando-se sua elevada prevalência e morbi-mortalidade relacionadas, são ainda escassos os dados referentes à TB em receptores de TOS [8,10]. A informação é ainda mais rara quando relacionada aos efeitos colaterais dos fármacos anti-TB e os fatores preditores nessa população.

Neste estudo, a incidência de TB nos receptores de TOS foi de 1,98%, uma frequência que se mostrou dentro do descrito para essa população, que varia entre 0.4% a 15% [3,4]. Considerando-se a alta endemicidade de TB no Brasil, particularmente em Porto Alegre, a taxa de incidência encontrada foi a esperada. A incidência de TB por tipo de órgão transplantado varia conforme a região e em nosso centro a incidência por tipo de órgão transplantado foi semelhante às relatadas para população norte-americana e europeia [3].

A alta frequência e taxa de incidência de hepatotoxicidade relacionada ao uso dos tuberculostáticos (33,3% e 27,8 por 1.000 pacientes-ano, respectivamente) na população em estudo, correspondendo ao descrito, que varia de 2% a 50% na população de receptores de TOS [5,13,14], porém é maior do que o relatado para população geral (2-28%) [15], conforme esperado.

A hepatotoxicidade aos tuberculostáticos tem fatores preditores bem definidos na população geral [15, 18]. Na população de receptores de TOS, os fatores preditores descritos são o uso de quatro ou mais fármacos anti-TB [3,5] e o transplante de fígado (TOF) [3,5,13]. Nosso estudo, no entanto, demonstrou que o transplante pulmonar foi o que mais se associou com o desfecho estudado, demonstrando nesse grupo alta frequência (50%), com um risco para hepatotoxicidade 2 vezes maior, em comparação com outros tipos de transplante. Singh et al, no entanto, descreveram uma frequência mais baixa de hepatotoxicidade à isoniazida, de 4.5% para esse tipo de transplante [4]. Uma limitação do nosso estudo foi a não correlação do TOF com hepatotoxicidade, muito provavelmente devido à pequena amostra. O transplante renal apresentou-se como fator de proteção, o que não tem sido descrito em trabalhos relacionados ao tema.

A média de idade dos receptores de TOS que apresentaram hepatotoxicidade foi de 48.3 anos, porém sem significância estatística em relação ao grupo comparativo. A idade acima de 40 anos tem sido relacionada com aumento da frequência de hepatotoxicidade a esses fármacos [19-22]. Sexo feminino e desnutrição também não apresentaram associação com hepatotoxicidade neste estudo[17,23]. No entanto, esses fatores de risco estão descritos na população geral e não em pacientes transplantados.

O uso de tuberculostáticos em altas doses tem sido implicado, em diversos estudos, como fator de risco para hepatotoxicidade [18,24,25]. Este estudo demonstrou também que o uso de rifampicina em altas doses (dose igual ou maior que 600mg) foi fator de risco independente para hepatotoxicidade, assim como a dose calculada por peso também foi maior nos pacientes com toxicidade hepática.

Pior desfecho clínico foi observado nos pacientes que desenvolveram hepatotoxicidade, sendo a mortalidade por TB maior nesse grupo, o que era esperado para a população em estudo[10].

A rifampicina, embora seja um fármaco potente e eficaz contra *M. tuberculosis* [16], tem potencial importante para desenvolvimento de hepatotoxicidade em receptores de TOS, devendo ser administrada com cautela nessa população. Diminuir a dose para potencialmente reduzir o risco de hepatotoxicidade não parece ser o mais adequado, pois a dose diária deve ser calculada pelo peso, não devendo ultrapassar 600mg/dia [27,28]. Sugerimos evitar o uso de rifampicina nos receptores de TOS em tratamento para TB, principalmente

quando em associação com ciclosporina. A exemplo dos pacientes com HIV, a substituição da rifampicina por rifabutina seria uma opção interessante. Apesar de pertencer à classe das rifamicinas, a rifabutina é um fraco indutor do CYP450, diminuindo o risco de interação medicamentosa e consequentemente o risco de hepatotoxicidade e disfunção do enxerto [29]. O uso de fluoroquinolona parece ser também uma boa opção, pois não apresenta interação com os imunossupressores e têm demonstrado eficácia e segurança no tratamento da TB [3,11]. Um estudo mostrou maior sobrevida do enxerto em 10 anos nos pacientes que fizeram uso desse fármaco em relação ao grupo que fez uso de rifampicina ( $p=0.022$ ) [30]. No entanto, o uso dessa classe deve ser cauteloso devido ao risco de emergência de resistência do *M. tuberculosis* [3].

Estudos prospectivos serão úteis para avaliar a correlação entre transplante pulmonar, TOF e hepatotoxicidade, a ação protetora do transplante renal, assim como outros fatores que nesse estudo não se apresentaram como preditores para toxicidade hepática.

Tabela 1 - Análise univariada de fatores de risco para toxicidade hepática em receptores de TOS em tratamento para TB.

Variável	Com hepatotoxicidade (n=23)	Sem hepatotoxicidade (n=46)	<i>p</i>
Idade (Média, desvio padrão)	48.3 ( 15.5 )	49.1 (11.6)	0.817
Sexo			0.794
M	13 ( 56.5 )	29 ( 63.0 )	
F	10 ( 43.5 )	17 ( 37.0 )	
Peso Kg (Média, desvio padrão)	62.2 ( 14.2 )	60.8 ( 12.6 )	0.703
IMC			0.809
>18	3 ( 13.0 )	4 ( 9.3 )	
18-25	14 ( 60.9 )	25 ( 58.1 )	
< 25	6 ( 26.1 )	14 ( 32.6 )	
Tempo para desenvolvimento de TB pós Tx (Mediana, variação)	16.5 ( 1-121 )	21 ( 0-187 )	0.910
Transplante pulmonar			0.190
Sim	8 ( 34.8 )	8 ( 17.4 )	
Não	15 ( 65.2 )	38 ( 82.6 )	
Transplante hepático			0.283
Sim	5 ( 21.7 )	5 ( 10.9 )	
Não	18 ( 78.3 )	41 ( 89.1 )	
Transplante renal			0.070
Sim	11 ( 47.8 )	33 ( 73.3 )	
Não	12 ( 52.2 )	12 ( 26.7 )	

Legenda: IMC, índice de massa corporal; F, feminino; M, masculino; TOS, transplante de órgãos sólidos; TB, tuberculose.

Tabela 2 – Análise univariada de fatores de risco para toxicidade hepática em receptores de TOS em relação ao uso dos fármacos anti-TB.

Variável	Com Hepatotoxicidade (n 23)	Sem Hepatotoxicidade (n 46)	<i>p</i>
R dose ≥ 600 mg/dia			0.050
sim	16 ( 69.6 )	19 ( 41.3 )	
não	7 ( 30.4 )	27 ( 58.7 )	
R mg/Kg/dia (Média, desvio padrão)	9.4 ( 3.0 )	8.4 ( 3.5 )	0.305
H dose ≥ 300mg/dia			1.000
sim	6 ( 26.1 )	11 ( 23.9 )	
não	17 ( 73.9 )	35 ( 76.1 )	
H mg/Kg/dia (Média, desvio padrão)	5.3 ( 1.6 )	5.1 ( 1.9 )	0.739
Z dose ≥ 1500mg/dia			0.317
sim	6 ( 28.6 )	7 ( 15.2 )	
não	15 ( 71.4 )	39 ( 84.8 )	
Z mg/Kg/dia (Média, desvio padrão)	23.9 ( 6.83 )	23.5 ( 7.6 )	0.871
E dose ≥ 1200mg/dia			0.771
sim	5 ( 21.7 )	13 ( 28.3 )	
não	18 ( 78.3 )	33 ( 71.7 )	
E mg/Kg/dia (Média, desvio padrão)	17.8 ( 3.8 )	17.1 ( 6.4 )	0.692

Legenda: R, rifampicina; H, Isoniazida; Z Pyrazinamida; E, etambutol; mg, miligramas; Kg, kilogramas

Tabela 3 – Análise multivariada dos fatores de risco para hepatotoxicidade nos receptores de TOS em tratamento para TB.

Variável	<i>p</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>
Transplante pulmonar	0.017	2.05	1.14 - 3.70
Transplante renal	0.036	0.50	0.26 – 0.96
R dose ≥ 600mg/dia	0.016	2.47	1.18 – 5.15

Legenda: IC, intervalo de confiança; MG, miligramas; RR, risco relativo; R, rifampicina; TOS, transplante de órgão sólido; TB, tuberculose;

Tabela 4 – Análise dos desfechos secundários nos receptores de TOS em tratamento para TB relacionados a ocorrência de toxicidade hepática.

Variável	Com	Sem	<i>p</i>
	Hepatotoxicidade n (%)	hepatotoxicidade n (%)	
Mortalidade global			0.070
Sim	10 ( 43.5 )	9 ( 19.6 )	
Não	13 ( 56.5 )	37 ( 80.4 )	
Cura			0.012
Sim	8 ( 34.8 )	32 ( 69.6 )	
Não	15 ( 65.2 )	14 ( 30.4 )	
Disfunção do enxerto			0.266
Sim	13 ( 56.5 )	18 ( 39.1 )	
Não	10 ( 43.5 )	28 ( 60.9 )	

Legenda: TOS transplante de órgão sólido; TB, tuberculose.

## Referências

1. World Health Organization: Global Tuberculosis Report, 2012.
2. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Disponível em: [http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Mar/25/apres\\_padro\\_base\\_22\\_02\\_2013\\_site.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Mar/25/apres_padro_base_22_02_2013_site.pdf). Acessado em 26 de junho de 2013.
3. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Recipients of Solid Organ Transplants. Clin Infect Dis 2005; 40: 581–7.
4. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Solid-Organ Transplant Recipients: Impact and Implications for Management. Clin Infect Dis 1998; 27: 1266–77.
5. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, et al. Tuberculosis in Solid-Organ Transplant Recipients: Consensus Statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Clin Infect Dis 2009; 48: 1276–84.
6. Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, et al. Tuberculosis after Solid-Organ Transplant: Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) Cohort. Clin Infect Dis 2009; 48: 1657–65.
7. Fábrega E, Sampedro B, Cabezas J, et al. Chemoprophylaxis With Isoniazid in Liver Transplant Recipients. Liver Transpl 2012; 18: 1110-1117.
8. HSU M-S, Wang JL, KO WJ, et al. Clinical Features and Outcome of Tuberculosis in Solid Organ Transplant Recipients. Am J Med Sci 2007; 334(2): 106–110.
9. Chen SY, Wang CX, Chen LZ, et al. Tuberculosis in southern Chinese renal-transplant recipients. Clin Transplant 2008; 22: 780–784.
10. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda, J, et al. Clinical Presentation and Outcome of Tuberculosis in Kidney, Liver and Heart transplant recipients in Spain. Transplantation 1997; 63(9): 1278-1286.
11. Zhang XF, Lv Y, Xue WJ, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Solid Organ Transplant Recipients: Experience from a Single Center in China. *Transplantation Proceedings*, 40, 1382–1385 (2008).

12. Arslan H, Ergin F, Oner-Eyuboglu F, Akcay S, Karakayali H, Haberal M. Tuberculosis in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2003; 35: 2670–2681.
13. Bodro M, Sabé N, Santín M, et al. Clinical Features and Outcomes of Tuberculosis in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2012; 44: 2686–2689.
14. Chen CH, Lian JD, Cheng CH, Wu MJ, Lee WC, Shu KH. Mycobacterium tuberculosis infection following renal transplantation in Taiwan. *Transpl Infect Dis* 2006; 8: 148-156.
15. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, Lange WCM, Van der Ven AJAM, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 192–202.
16. Vieira DEO, 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):1049-1055.
17. Makhlof HA, Helmy A, Fawzy E, El-Attar M, Rashed HAG. A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases. *Hepatol Int* 2008; 2: 353–360.
18. Nader LA, Mattos AA, Picon PD, Bassanesi SL, Mattos AZ, Rodriguez MP. Hepatotoxicity due to rifampicin, isoniazide and pyrazinamide in patients with tuberculosis: Is anti-HCV a risk factor? *Ann Hepatol* 2010; 9 (1): 70-74.
19. Babalik A, Arda H, Bakirci N, et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk Toraks* 2012; 60(2): 136-144.
20. 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: 2026–2030.
21. Huang Y-S, Chern H-D, Su W-J, et al. Cytochrome P450 2E1 Genotype and the Susceptibility to Antituberculosis Drug-Induced Hepatitis. *Hepatology* 2003; 37(4): 924-930.
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: 1472–1477.
23. Chamorro JG, Castagnino JP, Musella RM, et al. Sex, ethnicity, and slow acetylator profile are the major causes of hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; Feb 28(2): 323-8.
  24. Chalasani N, Björnsson E. Risk Factors for Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology* 2010; 138: 2246–2259.
  25. Van Hest R, Baars H, Kik S, et al. Hepatotoxicity of Rifampin-Pyrazinamide and Isoniazid Preventive: Therapy and Tuberculosis Treatment. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 488–96.
  26. Yıldız A, Sever MS, Türkmen A, et al. Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish centre. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1872–1875.
  27. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 935–952.
  28. Arbex MA, Varella MCL, Siqueira HR, Mello FAF. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: First-line drugs. *J Bras Pneumol* 2010; 36(5): 626-640.
  29. Doblaz A, Alcaide F, Benito N, Gurguic M, Torre-Cisneros J. Tuberculosis in solid organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(Supl 2): 34-39.
  30. Yoon HE, Jeon YJ, Chung HW, et al. Safety and Efficacy of a Quinolone-Based Regimen for Treatment of Tuberculosis in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2012; 44: 730–733.
  31. World Health Organization. BMI classification. Disponível em [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). Acessado em 29 de junho de 2013.

## 5.2 VERSÃO DO ARTIGO EM INGLÊS

### **Risk Factors for Hepatotoxicity in Solid Organ Transplants Recipients on Treatment for Tuberculosis**

Schultz V<sup>1</sup>, Marroni CA<sup>1,2</sup>, Amorim CS<sup>3</sup>, Baethgen LF<sup>1</sup>, Pasqualotto AC<sup>1,4</sup>

1. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Postgraduate Program in Hepatology, Porto Alegre, Brazil;
2. Liver Transplant Unit, Dom Vicente Scherer Hospital, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil;
3. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Biomedicine Graduation;
4. Molecular Biology Laboratory, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

## **Abstract**

**Background:** Tuberculosis (TB) is associated with a high morbidity and mortality in recipients of solid organ transplants (SOT). Also, SOT have a 20- to 74-fold times higher chance of developing TB in comparison to the general population. In addition to the damage caused by the disease itself, the risk of liver toxicity by the anti-TB drugs is of great importance due to it may impact on patients' outcome. Since limited data is available, the aim of this study was to evaluate the incidence of anti-TB drugs hepatotoxicity and the risk factors involved in this population.

**Patients and Methods:** This was a retrospective cohort conducted in a reference hospital for SOT in Brazil. All SOT recipients who underwent TB treatment during the years 2000 – 2012 were considered for study.

**Results:** A total of 69 patients were included and the incidence of liver toxicity was 33.3% (n=23). Independent risk factors to hepatotoxicity were rifampin at doses of  $\geq 600$  mg daily (p= 0.016, OR 2.47; CI95% 1.18-5.15) and lung transplantation (p=0.017; OR 2.05; CI95% 1.14-3.70). Kidney transplantation appeared as a protective factor (p=0.036 OR 0.50; CI95% 0.26-0.96). The overall mortality was higher in the patients who had hepatotoxicity (52.6%).

**Conclusion:** The use of rifampin at doses of 600 mg daily or higher was found to be an independent risk factor for liver toxicity in SOT recipients. The importance of additional risk factors for hepatotoxicity such as lung transplantation as well as the protective role of kidney transplantation should be better investigated in SOT recipients on treatment for TB.

## Introduction

Tuberculosis (TB) is a global health problem. The World Health Organization (WHO) estimated that in 2011, nine million new TB cases occurred in the world, resulting in 1.4 million deaths [1]. Brazil is among the 22 countries with the highest incidence, prevalence and mortality of TB, and Porto Alegre is the Brazilian capital with the highest incidence of TB, with 106.4 cases per 100,000 inhabitants in 2012 [2].

In transplant patients, TB manifests as an opportunistic disease and these individuals have a 20 to 74-fold increase in the risk of developing TB, in comparison to the general population [3]. The incidence of TB in solid organ transplants (SOT) recipients varies from 0.4-15% depending on the local endemicity [4, 5]. TB is a disease that causes high morbidity with increased risk of graft loss, at a frequency of 33% [4], as well as high mortality that could reach 100%, depending on the transplanted organ [6-9].

Besides the high mortality, TB requires a long treatment with potentially toxic drugs, especially when used in combination, with liver toxicity being one of the most serious and feared side effect [10-12]. The reported incidence of hepatotoxicity in SOT recipients has varied largely in present data, from 2-50% [3-5, 13, 14]. Risk factors for liver toxicity in the general population have been identified and include advanced age, female sex, malnutrition, HIV infection, pre-existing liver disease, viral hepatitis B (HBV) or C (HCV) and alcohol abuse [15]. In SOT recipients a few predictors for liver toxicity have been identified, including the use of more than 4 anti-TB drugs [3, 5], and liver transplantation [3, 5, 13]. Drug interactions with immunosuppressive agents are another important factor, especially when the therapy contains rifampicin [11, 12].

The purpose of this study was to evaluate the incidence of liver toxicity associated with the use of antituberculosis drugs in a cohort of SOT recipients, and to identify the predictors for hepatotoxicity in this population.

### **Patients and Methods**

This was a retrospective cohort study conducted at Santa Casa de Porto Alegre, a reference medical center for transplantation in Latin America. A list of patients with TB was obtained from the institutional transplant teams and medical records of 76 patients were reviewed. This included receipt of kidney, kidney-pancreas, liver and lung transplantation, occurring between January 2000 and December 2012. Only patients with suspected TB who received treatment with a anti-TB drug were included in the study. Seven patients were excluded, four due to lack of data in the medical records, one who died and hence did not receive anti-TB treatment, and two who had relapsed TB.

The diagnosis of TB was confirmed in presence of a positive culture for *Mycobacterium tuberculosis*. A 'probable' case was defined in the presence of (i) acid-fast bacilli seen on smear, bronchoalveolar lavage (BAL) or other secretions or tissues; (ii) histopathology suggestive of TB; and/or (iii) positive polymerase chain reaction (PCR) test for *M. tuberculosis* in tissues or body fluids. Patients with 'possible' TB were those treated for suspected TB without presenting any of the above.

The studied variables were age, sex, transplanted organ, body mass index (BMI), moment for TB occurrence in relation to the transplant procedure, graft dysfunction, and immunosuppressive drugs used concomitantly, antituberculosis drugs, previous liver diseases, co-infections, time for occurrence of hepatotoxicity and the overall (in-hospital) mortality rate.

Hepatotoxicity was defined as a rise of more than 3 times the upper normal values of aminotransferases, associated or not with symptoms such as nausea, vomiting, abdominal pain and jaundice [16] and/or rise in the total serum bilirubin to above 1.5 mg/dL [17].

Descriptive statistics were used to present the data. Qualitative variables were treated with the Chi-square test or Fisher's exact test, where appropriate. Quantitative variables were addressed with the Student T test or Mann-Whitney test, depending on data distribution. For all comparisons, p values of <0.05 were considered statistically significant. Variables with p values of <0.2 on univariate analysis were included in the multivariate model. Data analysis was performed with SPSS for Windows version 16.0.

This study was approved by the ethics committee of the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) under the number 914/12.

## **Results**

During the period of studied a total of 3,482 transplant operations were performed, including 2,303 kidneys, 840 livers and 339 lungs. According to the treatment protocol of the institution, patients follow on post-transplant. From these, the number of patients diagnosed with TB was 69 (43 kidney -38 kidney and 5 kidney-pancreas-, 16 lung and 10 liver). The incidence of TB in the period was 1.98% among SOT recipients, including 1.2%, 1.9% and 4.7% in liver, kidney and lung transplant recipients, respectively. The average time for TB diagnosis after transplantation was 18 months (range 0-187 months). The incidence rate of tuberculosis in the study period was 1.65 cases per 1,000 patients-year.

Twenty-three SOT recipients experienced hepatotoxicity during TB treatment, resulting in an incidence of 33.3% and the incidence rate of liver toxicity of 27.8cases per 1,000 patients-year . The most common form of TB among these patients was

pulmonary (39.5%, n=9), followed by extra-pulmonary (34.8%; n= 8) and disseminated (26.1%; n=6). The diagnosis in this group was done mostly by a positive smear (AFB positivity) in clinical specimens (87.0%; n=20), followed by positive culture for *M. tuberculosis* (21.7%; n=5), histopathology (34.8%; n=8), and PCR, empirical diagnosis and cytology (4.3% each). Some patients had more than one positive test for TB.

Patients who had hepatotoxicity were mostly men (56.5%), with an average age and weight of 48.3 years and 62.2 kg, respectively, with no statistically significant difference with patients without liver toxicity (Table 1). Most (60.9%) patients with hepatotoxicity had BMI between 18-25, normal body weight according to the WHO classification (Table 1).

The median time to hepatotoxicity occurrence was 15 days (range, 4-239 days). From patients who experienced hepatotoxicity, five (21.7%) had mild hepatitis and did not withhold TB treatment.

The risk factor for hepatotoxicity in the univariate analysis was the use of rifampin at doses of  $\geq 600$  mg/daily, something that was not observed with the others anti-TB drugs. The average rifampin daily dose calculated by weight was higher in patients who developed liver toxicity, but that was not statistically significant (Table 2). The presence of viral hepatitis, HIV infection and concomitant immunosuppressive drugs were not correlated with liver injury. There was no association between hepatotoxicity and the presence of graft dysfunction ( $p=0.266$ ) (Table 4). The association of cyclosporine and rifampin was not correlated with the increasing hepatotoxicity ( $p=0.302$ ).

In multivariate analysis, independent risk factors for liver toxicity in SOT recipients on treatment for TB were use of rifampin at doses  $\geq 600$  mg/daily (OR

2.47; 95% CI 1.18-5.15) and lung transplantation (OR 2.05; 95% CI 1.14-3.70) (Table 3). Kidney transplantation was found to be a protective factor (OR 0.50; 95% CI 0.26-0.96) (Table 3).

Regarding the outcome of the infection, TB cured in 69.6% of patients without hepatotoxicity, but this outcome was less frequent in the group with hepatotoxicity (34.8%) (Table 2). Overall mortality was higher in patients who had liver toxicity while on treatment of TB, in comparison to those who had not; 43.5% vs. 19.6% (Table 4).

## **Discussion**

Despite the importance of TB and considering its high prevalence, there is still a paucity of data on the impact of this condition in terms of morbidity and mortality in transplant recipients [8, 10]. Even scarcer is the information on the side effects of anti-TB drugs and the risk factor for these events SOT recipients.

In this study, the incidence of TB in SOT recipients was 1.98%, a frequency that is similar to what has already been reported for this population, between 0.4-15% [3, 4]. The incidence of TB is known to vary by type of organ transplanted and by the region of the world. In our medical center the TB incidence by the type of transplanted organ was similar to what has been reported for the U.S. population and the Europeans [3]. Taking into consideration that Brazil – and particularly Porto Alegre – has a high burden of TB, the incidence rate found was 1.65 cases per 1,000 patients-year, which was expected considering the local endemicity [4, 5] and the type of population studied [3].

The incidence of hepatotoxicity associated with the use of anti-TB drugs was 33.3% in the study population, like the rate found was 27.8 cases per 1,000 patients-year. This occur like in available data, in which the frequency of liver toxicity in SOT recipients has varied largely, from 2-50% [5, 13, 14], and is greater than the reported

frequency for the general population (2-28%) [15]. Transplant patients have a greater frequency of toxicity, which is somehow expected.

Hepatotoxicity to antituberculosis drugs has well-defined predictors in the general population [15, 18]. In the population of SOT recipients, these predictors have been identified as the use of more than four anti-TB drugs [3, 5], and liver transplantation [3, 5, and 13]. This study showed that lung transplantation was the type of transplant most frequently associated with the liver toxicity (50%), a risk that was 2-fold higher than for the other types of transplant. Singh *et al.*, however, described a lower frequency of hepatotoxicity in lung transplant patients receiving isoniazid-based anti-TB regimens, 4.5% [4]. The lack of correlation of liver transplantation with hepatotoxicity in patients receiving anti-TB treatment was a finding that was probably due to small sample size. This could be a limitation of the study, which may have underestimated the results. Kidney transplantation appeared as a protective factor, since 73.3% of these type of transplant recipients had no liver toxicity, what have not been described in the recent reports.

The average age of SOT recipients who experienced hepatotoxicity was 48.3 years, but without statistical significance compared to the group without liver toxicity. Age > 40 years has been associated with increased frequency of hepatotoxicity of anti-TB drugs [19-22]. Female sex and malnutrition were not associated with hepatotoxicity in this study [17, 23], however, these risk factors were described in the general population and not in transplant recipients. The serum albumin has not been evaluated in this study.

The use of anti-TB drugs in high doses has been implicated in several studies as a risk factor for hepatotoxicity [18, 24, 25]. The findings showed that the use of rifampin at doses of  $\geq 600$  mg/daily was an independent risk factor for hepatotoxicity,

unlike other anti-TB drugs. Also, rifampin dose calculated by weight was also higher in patients who had liver toxicity, without statistical significance, as was previously described [18].

In this study, the occurrence of hepatotoxicity during TB treatment was associated with a worse clinical outcome, as reflected by a higher mortality (56.5%;  $p=0.070$ ). Similar results have been described [10].

Rifampin, although a potent and effective drug against *M. tuberculosis* [16], has significant potential for development of hepatotoxicity in SOT recipients, and should be administered with caution in this population. Decrease the dose in an attempt to potentially reduce the risk of hepatotoxicity does not seem to be appropriate because the dose must be based on body weight and should not exceed 600 mg/day [27, 28]. Replacing rifampin by rifabutin would be an interesting option. Despite belonging to the class of rifamycins, rifabutin is a weaker inducer of CYP450, reducing the risk of drug interactions and consequently the risk of hepatotoxicity and graft dysfunction or loss [29]. Fluoroquinolones may also be a good option as there is no drug interaction with immunosuppressive agents and these drugs have demonstrated efficacy in the treatment of TB [3, 11]. One study showed higher graft survival after 10 years in patients who received quinolones, in relation to the group treated with rifampin ( $p=0.022$ ) [30]. However, these drugs should be used with caution because of the risk of *M. tuberculosis* resistance emergence [3]. Prospective studies will help to better understand the relation between risk factors for liver toxicity such as lung transplantation (and maybe liver transplantation), dose of rifampin used, and the protective benefit of kidney transplantation.

## References

1. World Health Organization: Global Tuberculosis Report, 2012.
2. Brazil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Available at [http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Mar/25/apres\\_padro\\_base\\_22\\_02\\_2013\\_site.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Mar/25/apres_padro_base_22_02_2013_site.pdf). Accessed on June 26<sup>th</sup>, 2013.
3. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Recipients of Solid Organ Transplants. Clin Infect Dis 2005; 40: 581–7.
4. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Solid-Organ Transplant Recipients: Impact and Implications for Management. Clin Infect Dis 1998; 27: 1266–77.
5. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, et al. Tuberculosis in Solid-Organ Transplant Recipients: Consensus Statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Clin Infect Dis 2009; 48: 1276–84.
6. Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, et al. Tuberculosis after Solid-Organ Transplant: Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) Cohort. Clin Infect Dis 2009; 48: 1657–1665.
7. Fábrega E, Sampedro B, Cabezas J, et al. Chemoprophylaxis With Isoniazid in Liver Transplant Recipients. Liver Transpl 2012; 18: 1110-1117.
8. HSU M-S, Wang JL, KO WJ, et al. Clinical Features and Outcome of Tuberculosis in Solid Organ Transplant Recipients. Am J Med Sci 2007; 334: 106–110.

9. Chen SY, Wang CX, Chen LZ, et al. Tuberculosis in southern Chinese renal-transplant recipients. *Clin Transplant* 2008; 22: 780–784.
10. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda, J, et al. Clinical Presentation and Outcome of Tuberculosis in Kidney, Liver and Heart transplant recipients in Spain. *Transplantation* 1997; 63: 1278-1286.
11. Zhang XF, Lv Y, Xue WJ, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Solid Organ Transplant Recipients: Experience from a Single Center in China. *Transplant Proc* 2008; 40: 1382–1385.
12. Arslan H, Ergin F, Oner-Eyuboglu F, Akcay S, Karakayali H, Haberal M. Tuberculosis in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2003; 35: 2670–2681.
13. Bodro M, Sabé N, Santín M, et al. Clinical Features and Outcomes of Tuberculosis in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2012; 44: 2686–2689.
14. Chen CH, Lian JD, Cheng CH, Wu MJ, Lee WC, Shu KH. *Mycobacterium tuberculosis* infection following renal transplantation in Taiwan. *Transpl Infect Dis* 2006; 8: 148-156.
15. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, Lange WCM, Van der Ven AJAM, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 192–202.
16. Vieira DEO, 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; 34:1049-1055.

17. Makhoulf HA, Helmy A, Fawzy E, El-Attar M, Rashed HAG. A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases. *Hepatol Int* 2008; 2: 353–360.
18. Nader LA, Mattos AA, Picon PD, Bassanesi SL, Mattos AZ, Rodriguez MP. Hepatotoxicity due to rifampicin, isoniazide and pyrazinamide in patients with tuberculosis: Is anti-HCV a risk factor? *Ann Hepatol* 2010; 9: 70-74.
19. Babalik A, Arda H, Bakirci N, et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk Toraks* 2012; 60: 136-144.
20. 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: 2026–2030.
21. Huang Y-S, Chern H-D, Su W-J, et al. Cytochrome P450 2E1 Genotype and the Susceptibility to Antituberculosis Drug–Induced Hepatitis. *Hepatology* 2003; 37(4): 924-930.
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: 1472–1477.
23. Chamorro JG, Castagnino JP, Musella RM, et al. Sex, ethnicity, and slow acetylator profile are the major causes of hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 323-8.
24. Chalasani N, Björnsson E. Risk Factors for Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology* 2010; 138: 2246–2259.

25. Van Hest R, Baars H, Kik S, et al. Hepatotoxicity of Rifampin-Pyrazinamide and Isoniazid Preventive: Therapy and Tuberculosis Treatment. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 488–96.
26. Yıldız A, Sever MS, Türkmen A, et al. Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish centre. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1872–1875.
27. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 935–952.
28. Arbex MA, Varella MCL, Siqueira HR, Mello FAF. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: First-line drugs. *J Bras Pneumol* 2010; 36: 626-640.
29. Doblaz A, Alcaide F, Benito N, Gurguíc M, Torre-Cisneros J. Tuberculosis in solid organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30 34-39.
30. Yoon HE, Jeon YJ, Chung HW, et al. Safety and Efficacy of a Quinolone-Based Regimen for Treatment of Tuberculosis in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2012; 44: 730–733.

Table 1. Univariate analysis of risk factors for liver toxicity in SOT recipients on anti-TB therapy. Numbers represent number of cases (%), otherwise stated.

Variable	Liver toxicity (n=23)	No liver toxicity (n=46)	<i>p</i>
Age (Mean, standard deviation)	48.3 ( 15.5 )	49.1 (11.6)	0.817
Sex			0.794
M	13 ( 56.5 )	29 ( 63.0 )	
F	10 ( 43.5 )	17 ( 37.0 )	
Weighth Kg (Mean, standard deviation)	62.2 ( 14.2 )	60.8 ( 12.6 )	0.703
BMI**			0.809
>18	3 ( 13.0 )	4 ( 9.3 )	
18-25	14 ( 60.9 )	25 ( 58.1 )	
< 25	6 ( 26.1 )	14 ( 32.6 )	
Time for developing TB after transplantation (Median, range)	16.5 ( 1-121 )	21 ( 0-187 )	0.910
Lung transplant			0.190
Yes	8 ( 34.8 )	8 ( 17.4 )	
No	15 ( 65.2 )	38( 82.6 )	
Liver transplant			0.283
Yes	5 ( 21.7 )	5 ( 10.9 )	
No	18 ( 78.3 )	41 ( 89.1 )	
Kidney transplant			0.070
Yes	11 ( 47.8 )	33 ( 73.3 )	
No	12 ( 52.2 )	12 ( 26.7 )	

Legend: BMI, Body Mass Index; F, female; M, male; SOT, Solid organ transplant; TB, tuberculosis.

Table 2. Univariate analysis of risk factors for liver toxicity in SOT recipients related with anti-TB drugs. Numbers represent number of cases (%), otherwise stated.

Variable	Liver toxicity (n 23)	No liver toxicity (n 46)	<i>p</i>
R_dose≥600 mg/daily			0.050
Yes	16 ( 69.6 )	19 ( 41.3 )	
No	7 ( 30.4 )	27 ( 58.7 )	
R mg/Kg/day (Mean, sd)	9.4 ( 3.0 )	8.4 ( 3.5 )	0.305
H_dose≥300mg/daily			1.000
Yes	6 ( 26.1 )	11 ( 23.9 )	
No	17 ( 73.9 )	35 ( 76.1 )	
H mg/Kg/day (Mean, sd)	5.3 ( 1.6 )	5.1 ( 1.9 )	0.739
Z_dose≥1500mg/daily			0.317
Yes	6 ( 28.6 )	7 ( 15.2 )	
No	15 ( 71.4 )	39 ( 84.8 )	
Z mg/Kg/day (Mean, sd)	23.9 ( 6.83 )	23.5 (7.6 )	0.871
E_dose≥1200mg/daily			0.771
Yes	5 ( 21.7 )	13 ( 28.3 )	
No	18 ( 78.3 )	33 ( 71.7 )	
E mg/Kg/day (Mean, sd)	17.8 ( 3.8 )	17.1 ( 6.4 )	0.692

Legend: R, rifampin; H, Isoniazid; Z Pyrazinamide; E, ethambutol; mg, milligrams; Kg, kilograms; sd, standard deviation.

Table 3. Multivariate analysis of risk factors to hepatotoxicity in SOT recipients in anti-TB therapy.

Variable	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>CI 95%</i>
Lung transplant	0.017	2.05	1.14 - 3.70
Kidney transplant	0.036	0.50	0.26 – 0.96
R dose $\geq$ 600mg/daily	0.016	2.47	1.18 – 5.15

Legend: CI, confidence interval; OR, odds ratio; R, rifampin; SOT, solid organ transplant; TB, tuberculosis;

Table 4. Analysis of the outcome of infection in SOT recipients on treatment for TB, related to the occurrence of liver toxicity. Numbers represent number of cases (%), otherwise stated.

Variable	Liver toxicity n (%)	No liver toxicity n (%)	<i>p</i>
Overall mortality			0.070
Yes	10 ( 43.5 )	9 ( 19.6 )	
No	13 ( 56.5 )	37 ( 80.4 )	
Cure			0.012
Yes	8 ( 34.8 )	32 ( 69.6 )	
No	15 ( 65.2 )	14 ( 30.4 )	
Graft dysfunction			0.266
Yes	13 ( 56.5 )	18 ( 39.1 )	
No	10 ( 43.5 )	28 ( 60.9 )	

Legend: SOT, solid organ transplant; TB, tuberculosis.

## 6 CONCLUSÃO

A TB é uma doença oportunista que acomete os receptores de TOS em média nos primeiros dois anos após o transplante. É uma doença com alta morbimortalidade nesses pacientes, pelos danos causados pela própria doença e pelo tratamento. O tratamento é longo e composto por fármacos potencialmente tóxicos e que possuem interação medicamentosa com os imunossupressores podendo acarretar disfunção ou perda do enxerto. A hepatotoxicidade relacionada ao uso dos tuberculostáticos é o efeito colateral mais sério e temido por causar impacto negativo nos receptores de TOS, ou seja, aumenta o risco de perda do enxerto e mortalidade.

Nos estudos realizados nessa população de transplantados, a incidência de TB varia amplamente dependendo da região em estudo, sendo maior em países com alta endemicidade como Índia e Paquistão. Os fatores de risco encontrados para essa população são o transplante de fígado e o uso combinado de quatro ou mais fármacos. A disfunção do enxerto, principalmente quando esquema contém rifampicina, e a mortalidade são maiores nos pacientes que apresentam toxicidade hepática quando em tratamento para TB.

Este estudo evidenciou uma incidência de TB nos receptores de TOS (rim, fígado e pulmão) de 1,98% e uma taxa de 1,65 por 1000 paciente-ano, o que está semelhante aos dados norte-americanos e europeus, apesar de o Brasil ter uma alta carga de tuberculose, sendo um dos 22 países com maior incidência, prevalência e mortalidade de TB no mundo.

Os fatores de risco encontrados em nosso estudo para toxicidade hepática foram dose de rifampicina igual ou maior que 600mg/dia e transplante pulmonar. O transplante renal se comportou como fator protetor para o desfecho em estudo. Os pacientes com hepatotoxicidade também apresentaram maior mortalidade e mais falha do tratamento em comparação ao grupo controle.

## 7 PERSPECTIVAS

Faz-se necessário o desenvolvimento de estudos prospectivos para mais bem avaliar a relação entre o transplante pulmonar e o renal e hepatotoxicidade em pacientes receptores de órgãos sólidos em tratamento para TB, visto que não há dados descritos. Também deverá ser avaliada a relação entre o transplante hepático e hepatotoxicidade relacionada ao uso de tuberculostáticos, que em nosso estudo não se apresentou como fator de risco o que pode ter sido subestimado pelo tamanho da amostra (n=10). Outros fatores de risco para dano hepático induzido por tuberculostáticos bem estudados na população geral também devem ser mais bem avaliados nessa população, que cresce a cada ano e tem risco aumentado para desenvolver TB devido a sua condição imunossupressora.

## 8 ANEXOS

### 8.1 TABELAS DE DADOS NÃO DIVULGADOS

Tabela 5 - Análise univariada da associação entre hepatotoxicidade e imunossuppressores em combinação com tuberculostáticos e uso de 3 ou 4 tuberculostáticos combinados para tratamento da TB.

<i>Variável</i>	<i>Hepatotoxicidade</i>	<i>Sem hepatotoxicidade</i>	<i>p</i>
Uso Fk			0,551
sim	10 ( 43,5 )	25 ( 54,3 )	
não	13 ( 56,5 )	21 ( 45,7 )	
Uso CsA			0,433
sim	11 ( 47,8 )	16 ( 34,8 )	
não	12 ( 52,2 )	30 ( 65,2 )	
Uso MMF			0,517
sim	5 ( 21,7 )	7 ( 15,2 )	
não	18 ( 78,3 )	39 ( 84,8 )	
Uso MFS			0,550
sim	9 ( 39,1 )	23 ( 50,0 )	
não	14 ( 60,9 )	23 ( 50,0 )	
Uso Sirolimos			0,710
sim	2 ( 8,7 )	6 ( 13,0 )	
não	21 ( 91,3 )	40 ( 87,0 )	
Uso Azatioprina			0,778
sim	5 ( 21,7 )	8 ( 17,4 )	
não	18 ( 78,3 )	41 ( 82,6 )	
Combinação R+CsA			0,302
sim	9 ( 39,1 )	11 ( 23,9 )	
não	14 ( 60,9 )	35 ( 76,1 )	

Combinação RHZE			0,789
sim	7 ( 30,4 )	17 ( 37,0 )	
não	16 ( 69,6 )	29 ( 63,0 )	
Combinação RHZ			1,000
sim	11 ( 47,8 )	21 ( 45,7 )	
não	12 ( 52,2 )	25 ( 54,3 )	

---

Legenda: CsA, ciclosporina; E, etambutol; Fk, tacrolimus; H, isoniazida, MFS, micofenolato de sódio; MMF, micofenolato mofetil; R, rifampicina; Z, pirazinamida.

Tabela 6 - Análise univariada de comorbidades e disfunção do enxerto em relação à hepatotoxicidade aos tuberculostáticos.

<i>Variável</i>	<i>Hepatotoxicidade</i>	<i>Sem hepatotoxicidade</i>	<i>p</i>
HCV			1,000
sim	4 ( 17,4 )	8 ( 17,4 )	
não	19 ( 82,6 )	38 ( 82,6 )	
HBV			1,000
sim	1 ( 4,3 )	2 ( 4,3 )	
não	22 ( 95,7 )	44 ( 95,7 )	
HIV			1,000
sim	0 ( 0 )	1 ( 2,2 )	
não	23 ( 100,0 )	45 ( 97,8 )	
CMV			0,321
sim	10 ( 43,5 )	13 ( 28,3 )	
não	13 ( 56,5 )	33 ( 71,7 )	

Legenda: CMV, citomegalovírus; CHC, carcinoma hepatocelular; HCV, vírus da hepatite C; HBV, vírus da hepatite B; HIV, vírus da imunodeficiência humana.

## 8.2 TERMO DE CONFIDENCIALIDADE E SIGILO

Eu, **Vanessa Schultz**, médica, brasileira, solteira, inscrita no CPF sob o nº 031.726.139-84, abaixo firmado, assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre todas as informações técnicas e outras relacionadas ao desenvolvimento do projeto “**Hepatotoxicidade relacionada ao uso de tuberculostáticos em pacientes transplantados**”, a que tiver acesso nas dependências do Complexo Hospitalar Santa Casa.

Por este termo de confidencialidade e sigilo comprometo-me:

1. A não utilizar as informações confidenciais a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros;
2. A não efetuar nenhuma gravação ou cópia da documentação confidencial a que tiver acesso;
3. A não apropriar-me, para mim ou para outrem, de material confidencial e/ou sigiloso da tecnologia que venha a ser disponível;
4. A não repassar o conhecimento das informações confidenciais, responsabilizando-me por todas as pessoas que vierem a ter acesso às informações, por seu intermédio, e obrigando-me, assim, a ressarcir a ocorrência de qualquer dano e/ou prejuízo oriundo de uma eventual quebra de sigilo das informações fornecidas.

Neste Termo, as seguintes expressões serão assim definidas:

- “**Informação Confidencial**” significará toda informação revelada através da apresentação da tecnologia, a respeito de, ou associada com a Avaliação, sob a forma escrita, verbal ou por quaisquer outros meios.
- “**Informação Confidencial**” inclui, mas não se limita a informação relativa às operações, processos, planos ou intenções, informações sobre produção, instalações, equipamentos, segredos de negócio, segredo de fábrica, dados, habilidades especializadas, projetos, métodos e metodologia, fluxogramas, especializações, componentes, fórmulas, produtos, amostras, diagramas, desenhos de esquema industrial, patentes, oportunidades de mercado e questões relativas a negócios revelados da tecnologia supra mencionada.
- “**Avaliação**” significará todas e quaisquer discussões, conversações ou negociações entre, ou com as partes, de alguma forma relacionada ou associada com a apresentação do projeto “**Hepatotoxicidade relacionada ao uso de tuberculostáticos em pacientes transplantados**”, acima mencionado (a).

A vigência da obrigação de confidencialidade e sigilo, assumida pela minha pessoa por meio deste termo, terá a validade enquanto a informação não for tornada de conhecimento público por qualquer outra pessoa, ou mediante autorização escrita, concedida à minha pessoa pelas partes interessadas neste termo.

Pelo não cumprimento do presente Termo de Confidencialidade e Sigilo, fica o abaixo assinado ciente de todas as sanções judiciais que poderão advir.

Porto Alegre, 10 de abril de 2012.

Nome

\_\_\_\_\_  
Vanessa Schultz

### TESTEMUNHAS:

\_\_\_\_\_  
Nome:  
CPF:

\_\_\_\_\_  
Nome:  
CPF:

### 8.3 FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

**Número do paciente:** \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_ Altura \_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_

Órgão transplantado: \_\_\_\_\_

Data do transplante: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data do diagnóstico de tuberculose: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Imunossuppressores em uso: \_\_\_\_\_

História prévia de tuberculose: \_\_\_\_sim / \_\_\_\_não

PPD: \_\_\_\_mm

**Tipo de tuberculose:** ( ) Pulmonar ( ) Extrapulmonar  
( ) Pulmonar e extrapulmonar.

Se Extrapulmonar, qual sítio:

( ) miliar ( ) Ganglionar ( ) pleural ( ) óssea ( ) genitourinária ( ) cutânea  
( ) SNC ( ) Intestinal ( ) Uterina ( ) hepática ( ) outros \_\_\_\_\_

**Método diagnóstico:** ( ) BAAR ( ) cultura ( ) tratamento empírico  
( ) PCR para *Mycobacterium tuberculosis*  
( ) histopatologia sugestiva { granuloma com ou sem necrose caseosa}

**Esquema de tratamento** (antes da hepatotoxicidade, se houver):

( ) Rifampicina ( ) Isoniazida ( ) Pirazinamida ( ) Etambutol  
( ) Estreptomina ( ) Levofloxacino ( ) Ofloxacino ( ) Amicacina  
( ) outro \_\_\_\_\_

**Dose utilizada de cada droga:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Hepatotoxicidade:** ( ) sim ( ) não

TGO: \_\_\_\_ TGP: \_\_\_\_ (anotar pior resultado)

BT: \_\_\_\_ BD: \_\_\_\_ (anotar pior resultado)

Quanto tempo após início do tratamento ocorreu hepatotoxicidade: \_\_\_\_dias.

**Disfunção do enxerto:** ( ) sim ( ) não

**Qual tipo de disfunção:**

rejeição aguda  perda de função renal  perda de função hepática

**Medicamentos hepatotóxicos** (incluir todos os utilizados 2 semanas antes e 2 semanas depois do início dos tuberculostáticos):

Triazólico (fluconazol, voriconazol, itraconazol)

nitrofurantoína  anticoncepcional  AINE  Paracetamol

metotrexate  metformina  amoxicilina-clavulanato

minociclina  eritromicina  Caspofungina / Micafungina

anticonvulsivante (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, ácido valpróico)

antirretrovirais (nevirapina, didanosina)

outros \_\_\_\_\_

**Hepatopatias/ Comorbidades/ Coinfecções:**

HCV  HBV  Álcool  Hepatite auto-imune

Cirrose Biliar Primária  Colangite Esclerosante  HIV  CMV

**Duração de tratamento da TB** (antes da hepatotoxicidade): \_\_\_\_\_ dias

**Desfecho:**  cura  abandono  óbito por TB  óbito por outras causas

## 8.4 SUBMISSÃO DO ARTIGO

**Clinical Infectious Diseases**  
**Frequency and Risk Factors for Hepatotoxicity in Solid Organ Transplants Recipients on Treatment for Tuberculosis**  
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Frequency and Risk Factors for Hepatotoxicity in Solid Organ Transplants Recipients on Treatment for Tuberculosis
Short Title:	hepatotoxicity in SOT recipients
Article Type:	Major Article
Corresponding Author:	Alessandro C. Pasqualotto, MD PhD Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre Porto Alegre, RS BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Vanessa Schultz, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Vanessa Schultz, MD Claudio Augusto Mazoni, MD PhD Carolina Sorgatto Amorim Ludmila Fiorinzano Baethgen, PhD Alessandro C. Pasqualotto, MD PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	<p><b>Background:</b> Tuberculosis (TB) is associated with a high morbidity and mortality in recipients of solid organ transplants (SOT). Also, SOT have a 20- to 74-fold times higher chance of developing TB in comparison to the general population. In addition to the damage caused by the disease itself, the risk of Liver toxicity by the anti-TB drugs is of great importance due to it may impact on patients' outcome. Since limited data is available in the literature, the aim of this study was to evaluate the incidence of anti-TB drugs hepatotoxicity and the risk factors involved in this population.</p> <p><b>Methods:</b> This was a retrospective cohort conducted in a reference hospital for SOT in Brazil. All SOT recipients who underwent TB treatment during the years 2000 - 2012 were considered for study.</p> <p><b>Results:</b> A total of 71 patients were included. The incidence of TB was 2.1% and the incidence of liver toxicity was 32.8%. Independent risk factors to hepatotoxicity were rifampin at doses <math>\geq</math> 600 mg daily (<math>p=0.007</math>, OR 2.65; IC95% 1.30-5.30) and lung transplantation (<math>p=0.005</math>, OR 2.39; IC95% 1.29-4.42). Prednisone appeared as a protective factor (<math>p=0.001</math> OR 0.314, IC95% 0.16-0.60). The TB mortality was higher in the patients with hepatotoxicity (<math>p = 0.035</math>).</p> <p><b>Conclusion:</b> The use of rifampin should be avoided in SOT recipients due to its significant potential for hepatotoxicity. The importance of risk factors for liver toxicity such as lung transplantation and the protective use of prednisone should be better studied in SOT recipients on treatment for TB.</p>
Suggested Reviewers:	Nina Singh Veterans Affairs Medical Center and University of Pittsburgh nrs5@pitt.edu Dr Singh is a well-known expert in the field of transplant infectious diseases.

Powered by Editorial Manager® and Production Manager® from Aris Systems Corporation

	<p>Jordi Camaró jcamarola@ub.edu Dr Camaró has been involved in several studies related to infectious diseases in transplant patients, including tuberculosis</p> <p>Patricia Muñoz pmunoz@micro.hggm.es Dr Muñoz has published extensively in the transplant infectious diseases area</p> <p>Julian Torre-Cisneros julian.torre.sepas@juntadeandalucia.es Dr Torre-Cisneros has published several papers about tuberculosis.</p>
Opposed Reviewers:	

## 8.5 APROVAÇÃO CEP – UFCSPA

### Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Título do Projeto: <b>Hepatotoxicidade relacionada ao uso de tuberculostáticos em pacientes transplantados</b>	
Pesquisador Responsável <b>Alessandro Pasqualotto</b>	Parecer <b>1647/12</b>
Data da Versão <b>10/05/2012</b>	Cadastro <b>914/12</b>
Data do Parecer <b>17/05/2012</b>	
Grupo e Área Temática	Classificação utilizada pela CONEP
Objetivos do Projeto <b>Avaliar a hepatotoxicidade relacionada ao uso de tuberculostáticos em pacientes transplantados</b>	
Sumário do Projeto	

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Comentário
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Sim
Condições para realização	Adequadas

Comentários sobre os itens de Identificação

<b>Santa Casa</b>	
Introdução	Adequada
Comentários sobre a Introdução	

Objetivos	Adequados
Comentários sobre os Objetivos	

Pacientes e Métodos	
Delineamento	Comentário
Tamanho de amostra	Total 68 Local
Cálculo do tamanho da amostra	Não calculado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Critérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Adequado
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Comentário
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

Cronograma	Adequado
Data de início prevista	
Data de término prevista	
Orçamento	Adequado
Fonte de financiamento externa	Agência de fomento

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

Referências Bibliográficas	Adequadas
----------------------------	-----------

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação

**Aprovar** <sup>z</sup>

Comentários Gerais sobre o Projeto