

Hepatotoxicidade Induzida por Fármacos Anti-tuberculosos

O papel do Vírus da Hepatite C e do Vírus da Imunodeficiência Humana

Antituberculosis Drug-induced Hepatotoxicity

The Role of Hepatitis C Virus and the Human Immunodeficiency Virus

JAIME R UNGO, DENIS JONES, DAVID ASHKIN, ELENA S HOLLANDER, DAVID BERSTEIN, ANTHONY P ALBANESE, ARTHUR E PITCHENIK

Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 1871-1878

RESUMO

Com o objectivo de:

Investigar a possível associação entre a infecção pelo vírus da Hepatite C (VHC) e/ou vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) com a ocorrência de hepatotoxicidade induzida pela medicação antibacilar.

Investigar o possível papel que o alfa-interferão 2a possa ter, permitindo a re-introdução da terapêutica anti-tuberculosa em doentes com infecção pelo VHC em que se observam elevações recorrentes dos níveis de transaminases enquanto submetidos a medicação com antibacilares.

Procedeu-se a um estudo prospectivo em doentes internados no A. G. Holley Hospital com o diagnóstico de tuberculose, no período compreendido entre Dezembro de 1994 e Março de 1996. A população de doentes deste Hospital é essencialmente formada por

doentes não aderentes à terapêutica em ambulatório ou doentes em que a existência de patologia associada, problemas psiquiátricos ou sociais interferem com a eficácia terapêutica em ambulatório.

Os doentes eram submetidos a uma avaliação analítica com determinação de ALT, AST, bilirrubina total, serologias para Hepatite A, B, C e VIH e doseamento urinário de drogas. Os exames para avaliação da função hepática eram determinados mensalmente após o início da medicação e, caso se verificassem alterações passavam a ser determinados com periodicidade bissemanal.

Todos os doentes com infecção pelo VHC, VIH negativos, que apresentaram elevação recorrente das provas de função hepática (P.F.H.) após re-introdução da terapêutica antibacilar, entraram no protocolo com alfa-interferão. Estes doentes eram submetidos a biópsia hepática e se nesta, se observasse inflamação activa, iniciavam terapêutica com alfa-interferão. Uma vez que as P.F.H. normalizassem ou se verificasse uma melhoria de pelo menos 50%, sob terapêutica com interferão, re-introduzia-se sequencialmente terapêutica com isoniazida (INH), rifabutina (RBT) e pirazinamida (PZA) com determinação semanal das P.F.H.

Os doentes VIH positivos não foram incluídos no protocolo de tratamento com alfa-interferão, em virtude de, segundo os autores, se encontrar referido na literatura uma associação entre a terapêutica com interferão e aumento da replicação do VIH (8).

Foram incluídos no estudo 128 doentes (96 homens e 32 mulheres, com média de idades de 44 anos) (mín.:13, Máx.: 72).

Apresentaram serologia positiva para o VIH 44 doentes (34.4%) e para o VHC 40 doentes (31.3%). Onze doentes (9%) apresentaram positividade simultânea para VIH e VHC.

Desencadearam hepatotoxicidade aos antibacilares 22 doentes (19%). A média de idade, sexo e prevalência de hábitos alcoólicos neste grupo de doentes não se mostrou significativamente diferente do total da população.

Apresentaram positividade para o VHC 12 dos 22

doentes (55%) que desencadearam hepatotoxicidade. Também 55 % dos doentes que apresentaram hepatotoxicidade eram VIH positivos. Cinco doentes (4%) revelaram positividade para o Ag HBS. Destes, só um desencadeou hepatotoxicidade a fármacos anti-tuberculosos, estando este doente co-infectado pelo VHC.

A presença de VHC ou VIH revelaram-se factores de risco significativamente independentes para o desencadeamento de hepatotoxicidade sendo o risco relativo em relação ao VHC de 5 vezes e em relação ao VIH de 4 vezes. O risco relativo para a co-infecção de VHC e VIH foi de 14.44.

Dos 22 doentes que desencadearam hepatotoxicidade, 6 apresentaram recorrência com a reintrodução da terapêutica antibacilar. Dois estavam co-infectados com o VIH e VHC e portanto foram excluídos da terapêutica com interferão.

Sete dos 29 doentes VHC positivos e VIH negativos desencadearam hepatotoxicidade (24%). Destes 7, 3 não desenvolveram hepatotoxicidade após reintrodução de INH, RBT e PZA e conseguiram cumprir tratamentos completos de curta duração. Os outros 4 desencadearam novamente hepatotoxicidade após reintrodução de INH e RBT, sendo todos incluídos no protocolo do alfa-interferão. Após normalização das P.F.H. sob terapêutica com interferão, reintroduziu-se sequencialmente a INH e RBT sem aumento significativo das P.F.H., conseguindo-se tratamentos completos com esquemas de curta duração.

COMENTÁRIO

A hepatotoxicidade induzida pela terapêutica anti-tuberculosa é um problema frequente na prática clínica diária, colocando por vezes sérias limitações no tratamento eficaz da tuberculose e sendo também indutora de elevada mortalidade.

Os factores de risco para o desencadeamento de hepatotoxicidade secundária à terapêutica antibacilar

têm sido atribuídos à presença de doença hepática crónica, hábitos etanólicos activos e aumento da idade (4,6). Embora a doença hepática crónica seja conhecida como um factor de risco de hepatotoxicidade motivada pelos antibacilares, o risco relativo de cada etiologia específica não está bem definido. As hepatites B e C são causas comuns de doença hepática crónica nos doentes com risco de tuberculose. No entanto, a relação entre a presença de hepatite viral crónica e hepatotoxicidade por antibacilares não está bem definida na literatura, embora alguns estudos apontem para esta associação (1,5).

Já em relação à infecção por VIH, vários trabalhos têm apontado para uma maior incidência de hepatotoxicidade por antibacilares neste grupo de doentes (7,13).

O presente estudo, sugere que a infecção por VHC e VIH são factores de risco independentes e aditivos para o desencadeamento de hepatotoxicidade por fármacos anti-tuberculosos.

A terapêutica com alfa-interferão nos doentes com infecção pelo VHC e tuberculose pode ser uma solução para os difíceis casos em que se verifica recorrência no aumento dos valores analíticos da função hepática com a re-introdução dos antibacilares, permitindo uma terapêutica adequada nestes casos, como se verificou neste estudo.

Os autores não aplicaram o alfa-interferão em doentes co-infectados pelo VIH e VHC, justificando esta atitude pelo facto de se encontrar descrito na literatura um aumento da replicação viral do VIH em doentes submetidos a esta terapêutica (). Este assunto tem-se revelado controverso, havendo autores que não propõem a utilização de alfa-interferão em doentes com VIH (3,12), mas outros têm apontado um benefício desta terapêutica neste grupo de doentes, em particular se os níveis de CD4 forem superiores a 500/mm³ (2,9,10,11).

Palavras-chave: Hepatite C; Tuberculose; Hepatotoxicidade; Alfa-interferão

MENSAGEM

- A infecção pelo vírus da Hepatite C e VIH são factores independentes e aditivos para o desencadeamento de hepatotoxicidade induzida pela terapêutica anti-tuberculosa.

- O tratamento da hepatite C com alfa-interferão pode permitir a re-introdução dos antibacilares nos doentes que previamente desencadearam hepatotoxicidade quando expostos a estes fármacos

BIBLIOGRAFIA

1. ARCHANA KUMAR, PK MISRA, RAJ MEHOTRA, YC GOVIL, GS RANA. Hepatotoxicity of Rifampin and Isoniazid - Is It All Drug-induced Hepatitis? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 1350-1352.
2. BOYER N, MARCELLIN P, DEGOTT C, DEGOS F, SAIMONT AG, ERLINGER S, BENHAMOU JP. Recombinant interferon-alpha for chronic hepatitis C in patients positive for antibody to human immunodeficiency virus. *Comite des Anti-Viraux. J. Infect. Dis* 1992 Apr; 165(4): 723-726.
3. COLOMBO M. Treatment of "problematic" hepatitis C patients. *Ital J. Gastroenterol*; 1996 Sep; 28(7): 393-395.
4. GRONHAGEN-RISKA C, PE HELLSTROM, B FROSETH. Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid-rifampin treatment of tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis* 118: 461-466.
5. H TURKTAS, M UNSAL, N TULEK, O ORUÇ. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis. *Tubercle and Lung Disease*; 1994; 75: 58-60.
6. KOPANOFF DE, DE SNIDER, GJ CARAS. Isoniazid-related hepatitis: A U.S. Public Health Service Cooperative Surveillance Study. *Am. Rev. Respir. Dis* 117: 991-1001.
7. OZICK LA, L JACOB, JM COMER, TP LEE, JB ZVI, SS DONNELSON, CP FELTON. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin in inner-city AIDS patients. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90: 1978-1982.
8. PETERS M. Actions of cytokines on the immune response and viral interactions: an overview. *Hepatology* 1996; 23: 909-914.
9. PIROTH L, DUONG M, QUANTIN C, ABRAHAMOWICZ M, MICHARDIERE R, AHO LS, GRAPPIN M, BUISSON M, WALDNER A, PORTIER H, CHAVANET P. Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? *AIDS* 1998 Mar; 12 (4): 381-388.
10. SANCHEZ JF, PASCUA J, SANCHES F, CRESPO L, BRIONES A, MARTIN C. Treatment of chronic hepatitis C virus infection with interferon in patients infected with the human immunodeficiency virus. *A. Med. Interna* 1994 Dec; 11(12): 575-579.
11. SORIANO V, GARCIA-SAMANIEGO J, BRAVO R, GONZALEZ J, CASTRO, A CASTILLA J, MARTINEZ-ODRIOZOLA P, COLMENERO M, CARBALLO E, SUAREZ D, RODRIGUEZ-PINERO FJ, MORENO A, ROMERO J, PEDREIRA J, GONZALEZ-LAHOZ J. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infet. Dis* 1996 Sep; 23(3): 585-591.
12. SHERMAN KE, ANDREATTA C, O'BRIEN J, GUTIERRES A, HARRIS R. Hepatitis C in human immunodeficiency virus-coinfected patients: increased variability in the hypervariable envelope coding domain. *Hepatology* 1996 Apr; 23(4): 688-694.
13. UNGO JR, D ASHKIN, ES HOLLENDER, SD RYAN, D BERNSTEIN, AP ALBANESE, E PITCHENIK. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: the possible role of hepatitis viruses (abstract). *Am. J. respir. Crit. Care Med* 1996; 153: A410.

J Gil Duarte, 98/11/17