

Ana Sofia Vilarica¹
Nelson Diogo²
Mota André²
Jaime Pina³

Reacções adversas aos antibacilares em doentes internados: Gravidade e factores de risco

Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: Severity and risk factors

Recebido para publicação/*received for publication*: 09.07.31
Aceite para publicação/*accepted for publication*: 09.11.05

Resumo

Introdução: Atendendo às características do *Mycobacterium tuberculosis* (MT), o tratamento da tuberculose (TB) é feito com uma associação de vários fármacos, por um período de tempo alargado (≥ 6 meses), cada um com potencial para provocar reacções adversas (RA). Estas podem acompanhar-se de significativa morbilidade e comprometer o tratamento da TB.

Objectivos: Determinar a incidência, a gravidade e os factores de risco das principais RA induzidas pelos antibacilares, em doentes internados com TB em tratamento.

Material e métodos: Análise retrospectiva dos registos clínicos dos doentes internados no Serviço de Pneumologia III do Hospital de Pulido Valente com

Abstract

Introduction: Given *Mycobacterium tuberculosis*'s characteristics, the treatment of tuberculosis (TB) infection is administered over a long period of time (for six months or more) with a combination of several drugs which could cause adverse reactions (AR). These can cause significant morbidity and compromise tuberculosis treatment regimens.

Aim: To determine the incidence and severity of and risk factors for major adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients treated for active tuberculosis.

Methods: Retrospective analysis of clinical records of patients admitted to Pulido Valente Hospital (Pulmonology Unit III) with active TB treated with anti-

¹ Interna do Internato Complementar de Pneumologia/*Resident, Pulmonology*

² Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia/*Specialist, Consultant, Pulmonology*

³ Chefe de Serviço Hospitalar de Pneumologia e Director do Serviço de Pneumologia III do Hospital de Pulido Valente, Lisboa/*Head, Hospital Pulmonology Unit and Director, Pulmonology Unit III, Hospital de Pulido Valente, Lisbon*

Serviço de Pneumologia III
Hospital de Pulido Valente, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa
Alameda das Linhas de Torres, 117
1769-001 Lisboa
e-mail: anasofia.vilarica@gmail.com

tuberculose activa, medicados com antibacilares, durante o período de Abril de 1999 a Julho de 2007. Foram registadas as RA que resultaram em modificação ou descontinuação do tratamento ou que foram a causa de internamento.

As características demográficas e os dados clínicos dos doentes foram usados como variáveis independentes. A relação entre variáveis independentes e a frequência e gravidade das RA foi feita através de uma análise multivariada, utilizando um modelo de regressão logística. Os dados foram analisados pelo teste t de *Student, one-way ANOVA* e regressão logística. A aplicação utilizada para a análise estatística foi o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 15.0.

Resultados: Dos 1400 doentes internados e tratados por TB activa entre 1999 e 2007, 175 doentes (12,5%), 118 homens e 57 mulheres, apresentaram pelo menos uma RA induzida pelos antibacilares, num total de 192 eventos. A hepatotoxicidade foi a RA mais prevalente (83/47,4%), seguindo-se a reacção cutânea (55/31,4%) e a intolerância gastrointestinal (24/13,7%). Em 76 doentes (43,4%) as RA causaram o prolongamento do internamento. Constatou-se que a demora média do grupo de doentes com RA foi de 58,4 dias. Esta demora média apresentou diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$) em relação à demora média dos doentes sem RA, que foi de 26 dias. Os fármacos mais implicados foram a isoniazida (62,2%) e a rifampicina (51,9%). Dos 134 casos em que foi possível caracterizar a gravidade das RA, em 106 casos (79%) houve necessidade de suspensão do fármaco. A relação causal fármaco-RA foi definitiva em 23 casos (17%). Dos 13 doentes (9,6%) que faleceram, em 6 (4,4%) a RA esteve directamente implicada na causa de morte.

A ocorrência de qualquer RA foi associada ao alcoolismo (risco relativo [RR] de 3,0; 95% de intervalo confiança [IC], 1,1-7,9) e aos níveis de CD4 < 350 células/mm³ ([RR] de 2,6 ; [IC], 1,4-5).

tuberculosis agents April 1999 to July 2007. Adverse reactions resulting in modification or discontinuation of treatment or hospital admission were recorded.

Patients' demographic characteristics and clinical data were used as independent variables. The relationship between independent variables and the frequency and severity of AR was studied using multivariate analysis using a logistic regression model. The data were analysed using the Student t test, one-way ANOVA and logistic regression. Statistical analysis was performed using the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 15.0.

Results: We recorded 1400 in-hospital patients treated for active TB 1999 to 2007, of which 175 patients (12.5%), 118 male and 57 female, had at least one AR induced by antituberculosis agents, to a total of 192 events. Hepatotoxicity was the most prevalent AR (83/47.4%), followed by skin reactions (55/31.4%) and gastrointestinal intolerance (24/13.7%). In 76 patients (43.4%) AR caused prolonged hospital stay. Statistically significant differences ($p < 0.001$) were observed in the average hospital stay (58.4 days for patients with AR and 26 days for patients without AR). Isoniazid (62.2%) and rifampicin (51.9%) were the most frequently implicated drugs. It was possible to characterise the AR severity in 134 cases. In 106 cases (79%) AR resulted in discontinuation of the drug. The relationship between drug and AR was definitive in 23 cases (17%). Of the 13 patients (9.6%) who died, AR was directly implicated in the cause of death in six (4.4%). AR were associated with alcoholism (relative risk [RR] 3.0; 95% confidence interval [CI] 1.1-7.9) and CD4 levels <350 cells/mm³ (RR 2.6; CI 1.4-5). In the predictive model, hepatic reactions were associated with viral hepatitis B and/or C (RR 2.5, CI; 1.2-5.1) and that CD4 levels <350 cells/mm³ (RR 5.5; CI 1.6-18.6).

No modelo preditivo, as reacções hepáticas foram associadas à ocorrência de hepatites virais B e/ou C ([RR] de 2,5; [IC], 1,2-5,1) e aos níveis de CD4 < 350 células/mm³ ([RR] de 5,5; [IC], 1,6-18,6).

Conclusões: Os antibacilares estão associados a um número significativo de RA que podem condicionar grande morbidade, prolongamento do internamento e mesmo alguma mortalidade. Os nossos resultados mostram que o alcoolismo e os níveis de CD4 < 350 células/mm³ foram significativamente associados a um elevado risco de ocorrência de qualquer RA e que as hepatites B e C e os níveis de CD4 < 350 células/mm³ foram associados, também de forma significativa, ao risco de RA hepáticas.

Rev Port Pneumol 2010; XVI (3): 431-451

Palavras-chave: Tuberculose, reacção adversa (RA), antibacilares, infecção VIH.

Conclusions: Antituberculosis drugs are associated with a significant number of AR that can cause significant morbidity, prolonged hospital stay and even death. Our results show that alcoholism and levels of CD4 < 350 cells/mm³ were significantly associated with a high risk of AR and hepatitis B and C and levels of CD4 < 350 cells/mm³ were also significantly associated with hepatotoxicity.

Rev Port Pneumol 2010; XVI (3): 431-451

Key-words: Tuberculosis, adverse reaction (AR), antituberculosis drug, HIV infection.

Introdução

A tuberculose continua a ser a doença infecciosa mais letal e uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo em vias de desenvolvimento. Os esquemas com antibacilares utilizados no tratamento da tuberculose são eficazes e curativos, mas podem causar reacções adversas (RA), que não são desprezíveis.

Vários factores favorecem o aparecimento de RA aos antibacilares.

A prioridade nos programas de prevenção e controlo da tuberculose é a identificação e o tratamento dos doentes com tuberculose activa¹. O aumento de casos tratados conduz, inevitavelmente, a um aumento das reacções aos fármacos utilizados.

Introduction

Tuberculosis is still the deadliest infectious disease and a leading cause of morbidity in the developing world. Tuberculosis treatment regimens with antituberculosis agents are efficacious and effective, but can lead to significant adverse reactions (AR).

A series of factors can cause AR during the use of antituberculosis agents.

The priority of tuberculosis prevention and control programmes is identifying and treating patients with active tuberculosis¹. The increased amount of cases treated inevitably leads to an increase in reactions to the drugs used.

Mycobacterium tuberculosis's characteristics have implications for treatment; the rules

As características do *Mycobacterium tuberculosis* têm implicações terapêuticas, fazendo com que as regras para o tratamento da tuberculose sejam diferentes das indicadas para as infecções habituais. É necessário recorrer a um esquema de tratamento com associações de múltiplos fármacos, de forma a evitar falências de tratamento, recaídas, e a prevenir o desenvolvimento de resistências. Na poliquimioterapia é necessário ter em conta três aspectos fundamentais: 1) o potencial de cada fármaco individualmente para provocar RA; 2) a farmacocinética de alguns fármacos, que facilita o aparecimento de reacções a outros, administrados concomitantemente; 3) a dificuldade em determinar o fármaco implicado na RA. A necessidade de tratamento prolongado, com duração igual ou superior a 6 meses, é outro factor que favorece o desenvolvimento de RA. Por outro lado, a infecção pelo VIH, reconhecida como o principal factor de risco para a aquisição de tuberculose activa, aumenta a incidência de RA². Além disso, um dos fármacos de primeira linha para o tratamento da TB – rifampicina – tem sido implicado no aparecimento de RA nos doentes infectados pelo VIH, independentemente do grau de imunossupressão, da apresentação clínica da tuberculose e da presença, ou não, de patologia oportunista associada³. As RA mais frequentemente observadas com os principais antibacilares são as seguintes: a neuropatia periférica e a hepatotoxicidade associadas à isoniazida; as reacções gastrintestinais e a hepatite tóxica desencadeadas pela rifampicina, potenciadas pela associação com a isoniazida; a hiperuricemia e a toxicidade hepática (que é rara mas pode ser fatal) provocadas pela pirazinamida; a nevrite óptica associada ao etambutol e a ototoxicidade à estreptomomicina⁴. Na prática clínica, a RA

for treating tuberculosis are thus different from those followed in more usual infections. A treatment regimen using several drugs in association is needed to prevent treatment failure, relapses and development of resistance. Three bedrock aspects must be taken into account in polymedication: 1) each drug's individual potential to induce AR; 2) the pharmacokinetics of certain drugs which can facilitate the onset of reactions to other drugs administered concomitantly; 3) the difficulty in determining which drug led to AR.

The need for prolonged treatment of or over six months is another factor leading to the development of AR. HIV infection, a known leading risk factor for the acquisition of active tuberculosis, increases the rate of RA². One first-line drug in TB treatment, rifampicin, is implicated in the onset of RA in HIV infected patients independent of the degree of immunosuppression, the clinical presentation of tuberculosis and whether there is an opportunistic associated pathology³.

The AR most often seen with the leading antituberculosis agents are peripheral nephropathy and hepatotoxicity associated to isoniazid; gastrointestinal intolerance and hepatotoxicity triggered by rifampicin and potentiated by association with isoniazid; hyperuricaemia and hepatotoxicity (rare but potentially fatal) caused by pyrazinamide; ethambutol-induced optic neuritis and ototoxicity associated to streptomycin⁴. In clinical practice the most frequent AR with which physicians deal is gastrointestinal intolerance. The more difficult-to-handle AR and those which lead to discontinuation of treatment regimens are hypersensitivity skin reactions and hepatic reactions.

mais frequente com que nos deparamos é a intolerância gástrica. No entanto, as RA mais problemáticas e que obrigam à suspensão dos esquemas terapêuticos são as reacções cutâneas de hipersensibilidade e as hepáticas.

As RA aos fármacos antituberculosos podem causar morbilidade significativa e comprometer os regimes terapêuticos, conduzindo à sua modificação ou interrupção, ou ao internamento dos casos complicados. Por isso, é fundamental o conhecimento das principais RA e o seu reconhecimento precoce, para diminuir a morbilidade e mortalidade associadas⁵.

A amplitude e as características das RA não são bem conhecidas devido à escassez de registo e notificação das mesmas. Assim, este trabalho teve como objectivos: 1) determinar a incidência e caracterizar as principais RA aos antibacilares em doentes internados com tuberculose activa em tratamento; 2) determinar os principais factores de risco; 3) contribuir para o conhecimento mais aprofundado das principais RA, a fim de se efectuar uma correcta abordagem, monitorização e controlo das mesmas.

Material e métodos

Os autores efectuaram um estudo retrospectivo dos doentes admitidos no Serviço de Pneumologia III do Hospital de Pulido Valente, entre Abril de 1999 e Julho de 2007, com o diagnóstico de tuberculose activa em tratamento. Procedeu-se à revisão dos registos clínicos dos doentes, através da consulta de uma base de dados em Microsoft Office Access 2003, desenvolvida pelo Serviço.

Da totalidade dos doentes com RA aos antibacilares foram avaliados os seguintes parâmetros epidemiológicos: sexo, distribuição etária, raça, estatuto de imigrante, país de origem, classificação da Organização Mundial

de Saúde para a tuberculose. A RA aos antibacilares pode causar morbilidade significativa e comprometer os regimes terapêuticos, levando à sua modificação ou suspensão. Podem levar à admissão hospitalar em casos complicados. O conhecimento das principais RA e a sua identificação precoce é fundamental para diminuir a morbilidade e mortalidade associadas⁵.

O âmbito e as características das RA não são bem conhecidos devido ao sub-registo e sub-notificação. Assim, o nosso estudo tem três objectivos: 1) determinar a incidência e caracterizar as principais RA aos antibacilares em doentes internados com tuberculose activa em tratamento; 2) determinar os principais factores de risco; 3) aprofundar o conhecimento das principais RA, para se efectuar uma abordagem correcta, monitorização e controlo.

Material and methods

We undertook a retrospective analysis of clinical records of patients admitted to Pulido Valente Hospital (Pulmonology Unit III) with active TB treated with antituberculosis agents April 1999 to July 2007. We searched patients' clinical records using the Microsoft Office Access 2003 database developed by the Unit.

We assessed the following epidemiological parameters in the patients with AR: sex, age group, race, immigrant status, country of origin, World Health Organization (WHO) classification, HIV co-infection and risk factors, drinking habits, disease location and significant comorbidities for hepatotoxicity reactions. The records permitted the characterisation of AR types and their severity, the mean hospital stay, the suspected culprit drug, the causal drug-AR rela-

de Saúde (OMS), coinfeção pelo VIH e seus factores de risco, hábitos etílicos, localização da doença e comorbilidades significativas para reacções de hepatotoxicidade. Os registos existentes permitiram caracterizar os tipos de RA e a sua gravidade, a demora média, o fármaco suspeito implicado, a relação causal fármaco-RA, as consequências terapêuticas (suspensão definitiva/reintrodução do fármaco) e a evolução durante o internamento dos doentes com RA aos fármacos antibacilares.

De acordo com a classificação de registo e notificação da TB, proposta pela OMS, distinguem-se os seguintes grupos: casos novos e retratamentos (por recidiva, por insucesso terapêutico, após interrupção do tratamento e por tuberculose crónica). Relativamente às categorias de risco para infecção VIH, consideraram-se relevantes os seguintes grupos: toxicod dependência, homossexualidade e heterossexualidade promíscua.

Uma RA foi definida como uma reacção da qual resultou a interrupção de um ou mais fármacos e/ou que directamente resultou no internamento ou no seu prolongamento. No que concerne aos tipos de RA, consideraram-se os seguintes: hepática, cutânea, digestiva, renal, auditiva, ocular, hematológica, reumatológica, endócrina, neurológica e psíquica.

A hepatotoxicidade foi definida de acordo com a elevação das transaminases, três vezes mais do que o limite superior do normal, na presença de sintomas como anorexia, náuseas, vómitos ou dor abdominal, ou uma elevação das transaminases cinco vezes mais do que o limite normal, mesmo na ausência de sintomas. A hepatite tóxica foi considerada induzida por fármacos se as transaminases eram normais antes do início do tratamento, se aumentaram durante o tratamento e se normalizaram após a descontinuação do fármaco responsável. As comorbilidades consideradas significativas para a RA de hepatotoxi-

relationship, the knock-on effect on treatment (definitive discontinuation/drug re-introduction) and progress during hospital admission of patients with AR to the anti-tuberculosis drugs.

We classified cases in line with the WHO's TB registration and notification classification scheme: new and retreatment cases (due to relapse, treatment failure following discontinuation of treatment, and chronic tuberculosis). The following HIV infection risk category groups were taken into account: alcohol and drug addiction, homosexuality and promiscuous heterosexuality.

An AR was defined as a reaction leading to discontinuation of one or more drugs and/or directly resulting in hospital admission or prolonged hospital stay. The following types of AR were considered: hepatic, skin, digestive, renal, ear, eye, haematological, rheumatological, endocrine, neurological and physical.

Hepatotoxicity was defined in line with the increase in transaminases; three times over the normal limit plus symptoms such as anorexia, nausea, vomiting or abdominal pain, or five times over the normal limit with no concomitant symptoms. Hepatotoxicity was considered drug induced if the transaminases were normal prior to starting treatment and increased during treatment, to normalise following discontinuation of the culprit drug. Comorbidities considered significant for hepatotoxicity AR were hepatitis C, hepatitis B, chronic alcoholism and chronic liver disease. A drug was defined as being the cause of an AR if the signs and symptoms ceased on discontinuation of the drug and reappeared on its re-introduction.

cidade foram: hepatite C, hepatite B, alcoolismo crónico e doença hepática crónica. Um fármaco foi definido como responsável pela RA se os sinais ou sintomas regrediram após a sua suspensão e reapareceram após a sua reintrodução.

Quanto à gravidade da RA, foi classificada nos seguintes grupos: não grave, motivou internamento, prolongou o internamento, com risco de morte e provocou a morte do doente. As RA tiveram como implicação terapêutica a suspensão do fármaco, sendo estes casos divididos naqueles em que houve ou não a reintrodução do fármaco suspeito. Os que fizeram reintrodução foram classificados em dois grupos: aqueles em que houve recorrência ou não, de RA idêntica. Uma RA grave, que resolveu após a suspensão de determinado fármaco, foi atribuída a esse fármaco mesmo sem a sua reintrodução. Se a RA resolveu após a suspensão de dois ou mais fármacos, o cálculo do evento foi dividido igualmente entre os potenciais fármacos responsáveis. No que respeita à relação causal fármaco-RA, esta foi classificada em definitiva, provável, possível e improvável. Em relação à evolução no internamento, distinguiram-se dois grupos: doentes com melhoria clínica e falecidos com relação à RA.

As características demográficas e os dados clínicos dos doentes foram usados como variáveis independentes. A relação entre variáveis independentes e a frequência e a gravidade das RA foi feita através de uma análise multivariada.

Os dados foram analisados pelo teste t de Student, one-way ANOVA e regressão logística. A aplicação utilizada para a análise estatística foi o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 15.0.

Resultados

Dos 1400 doentes internados com tuberculose activa e tratados entre Abril de 1999 e

AR severity was classified as nonsevere, needing hospital admission, prolonging hospital stay, life-threatening and cause of death. AR impacted on treatment to the extent of leading to discontinuation of treatment, with these cases divided into those with and those without re-introduction of the suspect drug. Those with re-introduction were divided into those with and those without reoccurrence of an identical AR. A severe AR which resolved on discontinuation of the drug in question was attributed to that drug even without the drug being re-introduced. If the AR resolved on discontinuation of two or more drugs, the event calculation was divided equally between the potentially culprit drugs. The causal drug-AR relationship was classified as definite, probable, possible and improbable. Hospital stay was divided into two classifications: patients with clinical improvement and patients who died from AR.

Patients' demographic characteristics and clinical data were used as independent variables. The relationship between independent variables and the frequency and severity of AR was studied using multivariate analysis using a logistic regression model.

The data were analysed using the Student t test, one-way ANOVA and logistic regression. Statistical analysis was performed using the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 15.0.

Results

We recorded 1400 in-hospital patients treated for active TB 1999 to 2007, of which 175 patients (12.5%), 118 men and

Julho de 2007, 175 (12,5%) apresentaram, pelo menos, uma RA induzida pelos antibacilares, num total de 192 eventos.

No Quadro I estão assinaladas algumas características da população estudada. A maioria dos doentes com RA pertencia ao sexo masculino (118/67,4%) e encontrava-se no grupo etário entre os 35-59 anos (81/46,3%), com média etária de $43,9 \pm 16,1$ anos; as idades variaram entre os 19 e os 88 anos. Relativamente à raça, verificou-se que 139 doentes (79,4%) eram caucasianos e 36 (20,6%) pertenciam à raça negra.

Em relação ao país de origem, constatou-se que 32 doentes (18,3%) eram imigrantes, a maioria dos quais oriundos dos países africanos de língua oficial portuguesa (PALOP) – Angola, Cabo Verde e Guiné-Bissau (Fig. 1).

No que concerne à classificação da OMS (Fig. 2), a maior parte (122/ 69,7%) eram casos novos e 50 (28,6%) retratamentos. Destes, 22 (12,6%) foram atribuídos a recidiva, 17 (9,7%) a interrupção do tratamento, 6 (3,4%) a tuberculose crónica e 5 (2,9%) a insucesso terapêutico. Em 3 doentes não foi possível a sua classificação.

Em relação à localização da doença (Fig. 3), verificou-se um predomínio da tuberculose pulmonar (144/82,3%), estando a forma miliar presente em 22 casos (12,6%). As restantes localizações foram extrapulmonares (52/29,7%), das quais se destacaram: ganglionar torácica (16/9,1%), ganglionar periférica (11/6,3%) e pleural (10/5,7%). Com menor frequência salientam-se ainda as seguintes localizações extrapulmonares: meninges, córtex cerebral, intestino/retroperitoneu, baço, aparelho urogenital, peritoneu e laringe.

A presença de coinfeção VIH, nos doentes com RA, registou-se em 76 casos (43,4%). A dependência de drogas (consumidas por

57 female, had at least one AR induced by antituberculosis agents, to a total of 192 events.

Table I presents some characteristics of the study population. The majority of patients with AR were male (118/67.4%) aged 35-59 years old (81/46.3%), mean age 43.9 ± 16.1 years old, with ages ranging from 19 to 88 years. 139 patients (79.4%) were Caucasian and 36 (20.6%) black.

32 patients (18.3%) were immigrants, with the majority coming from the Portuguese-speaking African countries – Angola, Cape Verde and Guinea-Bissau (Fig. 1).

In terms of WHO classification (Fig. 2), the majority (122/69.7%) were new cases and 50 (28.6%) retreated cases. Of these, 22 (12.6%) were attributed to relapse, 17 (9.7%) to treatment discontinuation, six (3.4%) to chronic tuberculosis and five (2.9%) to treatment failure. It was not possible to classify three patients.

Fig. 3 shows disease location. There was a predominance of tuberculosis of the lung (144/82.3%), with disseminated tuberculosis in 22 cases (12.6%). The remaining locales were extrapulmonary (52/29.7%), of which we highlight thoracic lymph nodes (16/9.1%), peripheral lymph nodes (11/6.3%) and pleural lymph nodes (10/5.7%). The following extrapulmonary locales were seen less frequently: meninges, cerebral cortex, intestines / retroperitoneum, spleen, urogenital apparatus, peritoneum and larynx.

There were 76 (43.4%) recorded cases of HIV co-infection in patients with AR. Drug addiction (whether intravenously administered or not) was the major risk factor for HIV infection (57/75%).

REACÇÕES ADVERSAS ADS ANTIBACILARES EM DOENTES INTERNADOS: GRAVIDADE E FACTORES DE RISCO

Ana Sofia Vilariça, Nelson Diogo, Mota André, Jaime Pina

Quadro I – Características dos doentes internados com TB (1999-2007)

	Sem RA (%)	Com RA (%)	Total (%)
Total de doentes	1225 (87,5)	175 (12,5)	1400 (100)
Grupos etários	16-34	409 (87,4)	468 (33,4)
	35-59	648 (88,9)	729 (52,1)
	60-95	168 (82,8)	203 (14,5)
Média de Idades±DP	42,4±14,7	43,9±16,1	p=0,021
Sexo	Masculino	937 (76,5)	1055 (75,4)
	Feminino	288 (23,5)	345 (24,6)
Raça	Caucasiana	946 (77,2)	1085 (77,5)
	Negra	279 (22,8)	315 (22,5)
Alcoolismo	Não	945 (77,1)	1098 (78,4)
	Sim	280 (22,9)	302 (21,6)
Hepatites	Hepatite B	69 (5,6)	84 (6)
	Hepatite C	188 (15,3)	228 (16,3)
VIH	Negativo	806 (65,8)	905 (64,6)
	Positivo	419 (34,2)	495 (35,4)
Demora média±DP (dias)	26,0±34,7	58,4±79,1	p< 0,001

Table I – Characteristics of the patients admitted with TB (1999-2007)

	No AR (%)	AR (%)	Total (%)
Total patients	1225 (87.5)	175 (12.5)	1400 (100)
Age groups	16-34	409 (87.4)	468 (33.4)
	35-59	648 (88.9)	729 (52.1)
	60-95	168 (82.8)	203 (14.5)
Mean ages±SD	42.4±14.7	43.9±16.1	p=0.021
Sex	Male	937 (76.5)	1055 (75.4)
	Female	288 (23.5)	345 (24.6)
Race	Caucasian	946 (77.2)	1085 (77.5)
	Black	279 (22.8)	315 (22.5)
Alcoholism	No	945 (77.1)	1098 (78.4)
	Yes	280 (22.9)	302 (21.6)
Hepatitis	Hepatitis B	69 (5.6)	84 (6)
	Hepatitis C	188 (15.3)	228 (16.3)
HIV	Negative	806 (65.8)	905 (64.6)
	Positive	419 (34.2)	495 (35.4)
Mean stay±SD (days)	26.0±34.7	58.4±79.1	p<0.001

via endovenosa ou por outra via) constituiu o factor de risco predominante para a infecção pelo VIH (57/75%).

Os níveis de linfócitos CD4 (Quadro II) foram determinados em 464 (33%) do total de

CD4 lymphocyte levels (Table II) were measured in 464 (33%) patients. Mean CD4 in both groups (with and without AR) was 214 and 362.9 cells/mm³, in turn. This difference was statistically significant ($p<0.001$).

Quadro II – Determinação de CD4 (média de células/mm³)

	Sem RA	Com RA
N.º de doentes	391	73
N.º médio de CD4	362,9	214* *p < 0,001

Table II – CD4 levels (mean cells/mm³)

	No AR	AR
No. of patients	391	73
Mean CD4	362.9	214* *p<0.001

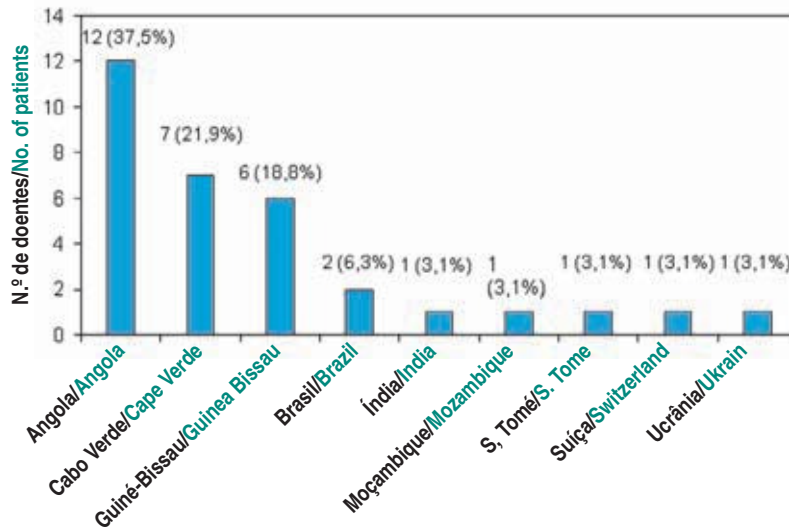


Fig. 1 – Origem dos doentes imigrantes

Fig. 1 – Immigrant patients' country of origin

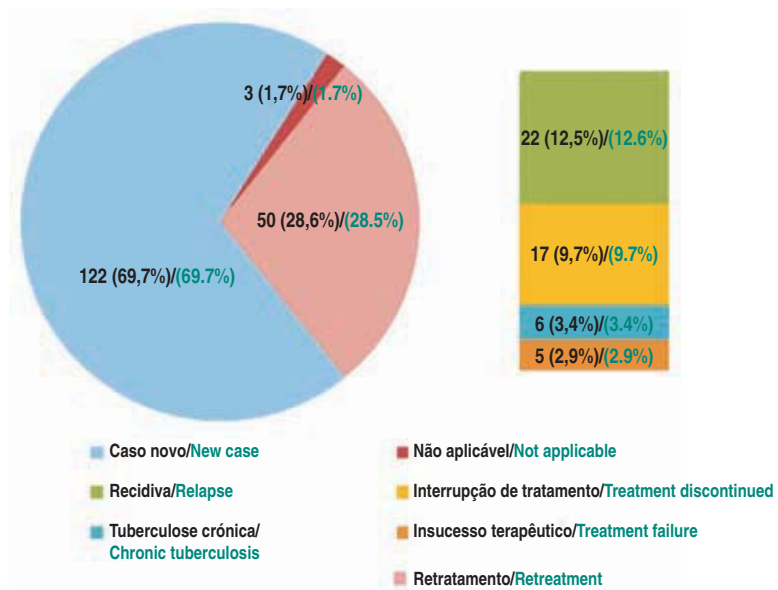


Fig. 2 – Classificação OMS

Fig. 2 – WHO classification

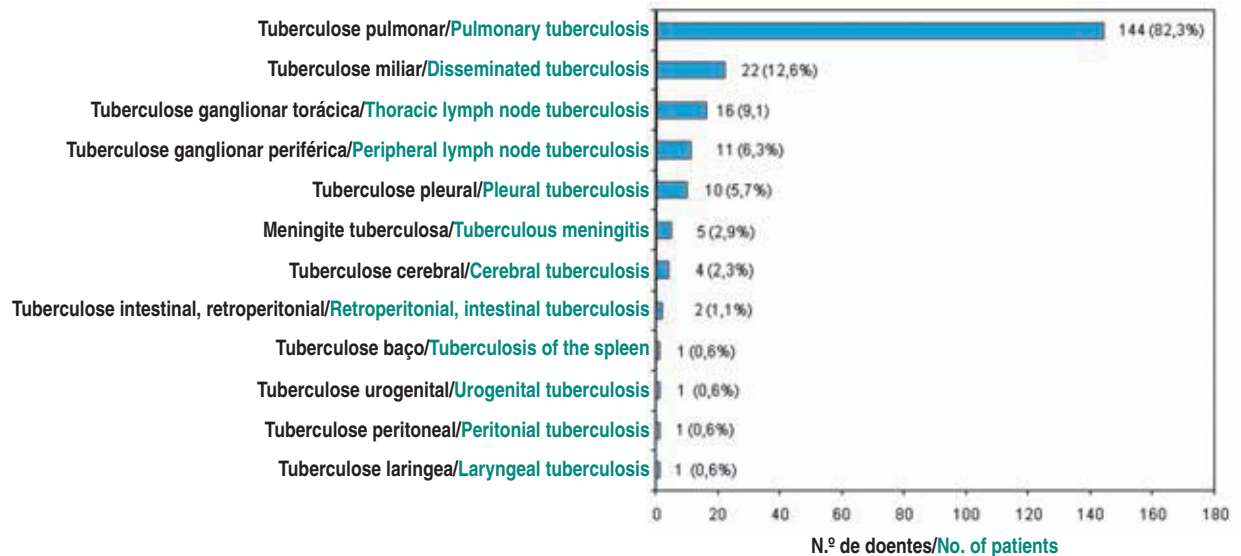


Fig. 3 – Principais localizações da tuberculose nos doentes com RA

Fig. 3 – Main tuberculosis locations in patients with AR

doentes. A média de CD4 em cada um dos grupos, com e sem RA, foi respectivamente de 214 e 362,9 células/mm³. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Registaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de doentes, com e sem RA, no que diz respeito à média de idades (43,9 *versus* 42,4 anos; $p = 0,021$), aos níveis médios de CD4 (214 *versus* 362,9 células/mm³; $p < 0,001$) e à demora média de internamento (58,4 *versus* 26 dias; $p < 0,001$), como se mostra respectivamente nas Figs. 4, 5 e 6.

Do total de 192 eventos, a hepatotoxicidade foi a RA mais prevalente (83/43,2%), seguindo-se a reacção cutânea (55/28,7%) e a intolerância gastrointestinal (25/13%). Para além das três principais RA já descritas, registaram-se ainda as seguintes: renais (6/3,1%), auditivas (6/3,1%), reumatológicas (6/3,1%), neurológicas (4/2,1%), he-

There were statistically significant differences in the two patient groups (with and without AR) in terms of mean age (43.9 *versus* 42.4 years old; $p = 0.021$), mean CD4 levels (214 *versus* 362.9 cells/mm³; $p < 0.001$) and mean hospital stay (58.4 *versus* 26 days; $p < 0.001$) (Figs. 4, 5 and 6, in turn).

Hepatotoxicity was the most prevalent AR (83/43.2%) of the 192 events, followed by skin reactions (55/28.7%) and gastrointestinal intolerance (25/13%). In addition to the three major AR already described, we also found renal (6/3.1%), ear (6/3.1%), rheumatological (6/3.1%), neurological (4/2.1%), haematological (3/1.6%), endocrine (3/1.6%) and neurophysical (1/0.5%) (Fig. 7).

Hepatitis C (40/48.2%) was the most significant comorbidity associated with the hepatotoxicity AR, followed by chronic alcoholism (23/27.7%) and hepatitis B (15/18.1%) (Fig. 8).

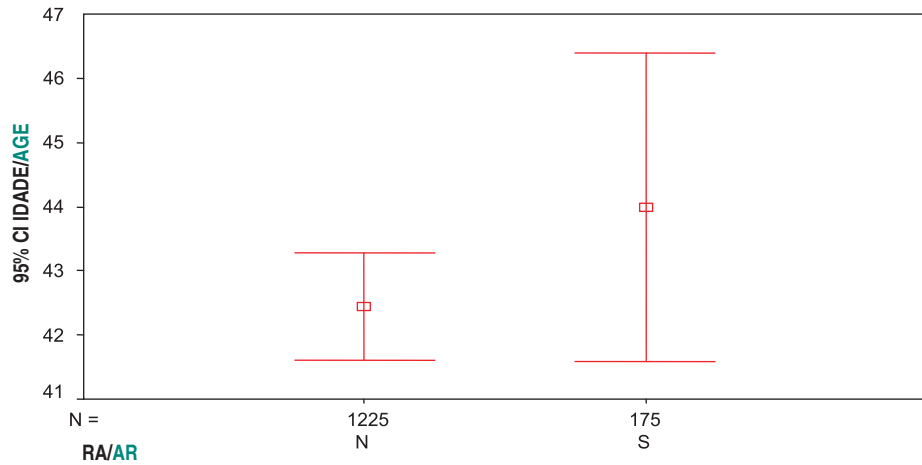


Fig. 4 – Média de idades em doentes sem RA versus com RA ($p=0,021$)

Fig. 4 – Mean ages of patients with AR versus patients without AR ($p=0.021$)

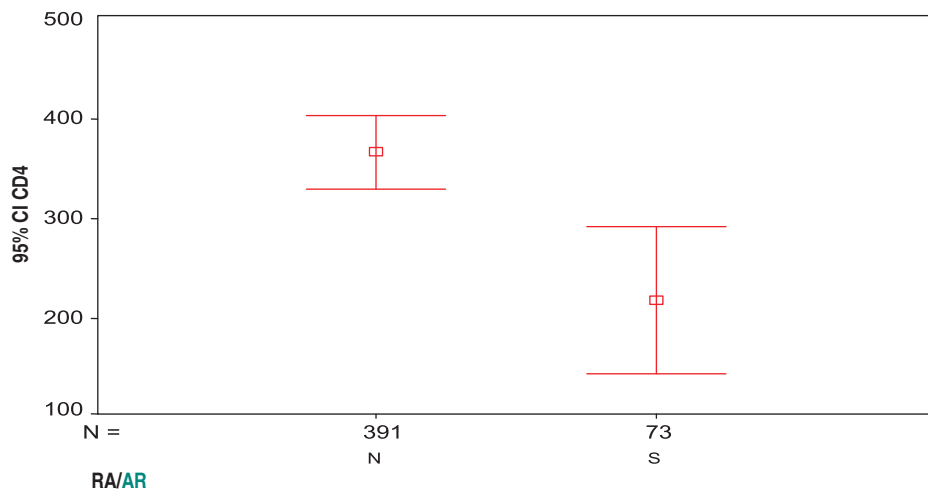


Fig. 5 – Níveis médios de CD4 em doentes sem RA versus com RA ($p < 0,001$)

Fig. 5 – Mean CD4 levels in patients with AR versus patients without AR ($p < 0.001$)

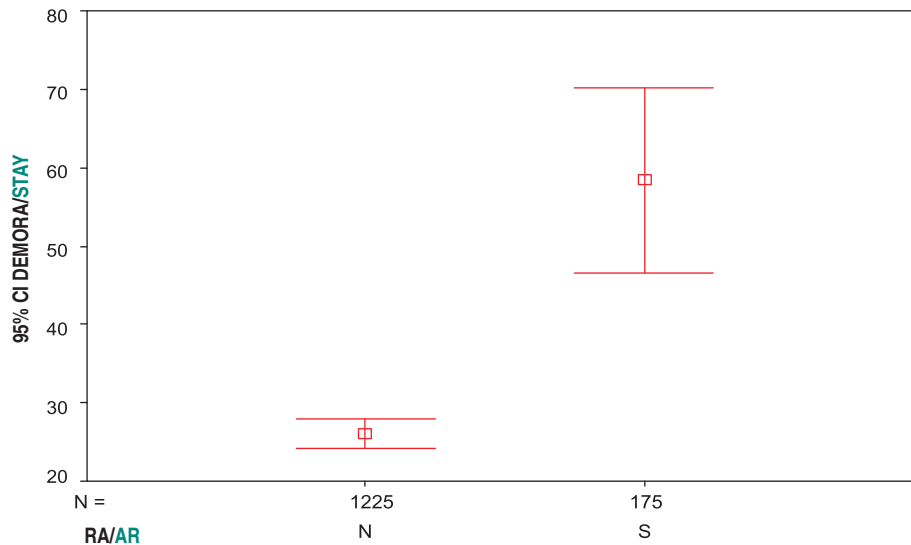


Fig. 6 – Demora média de internamento de doentes sem RA versus com RA ($p < 0,001$)

Fig. 6 – Mean hospital stay in patients with AR versus patients without AR ($p < 0,001$)

matológicas (3/1,6%), endócrinas (3/1,6%) e neuropsíquicas (1/0,5%) (Fig. 7).

A hepatite C (40 / 48,2%) foi a comorbilidade mais significativa associada às RA de hepatotoxicidade, seguindo-se o alcoolismo crónico (23/27,7%) e a hepatite B (15/18,1%) (Fig. 8). O risco de ocorrência de qualquer RA não foi associado ao sexo, à raça ou à infecção VIH. Contudo, esse risco foi associado significativamente ao alcoolismo ([RR] de 3,0; [IC], 1,1-7,9) e aos níveis de CD4 < 350 células/mm³ ([RR] de 2,6; [IC], 1,4-5) (Quadro III).

No modelo preditivo, as reacções hepáticas foram associadas de forma significativa à ocorrência de hepatites virais B e/ou C ([RR] de 2,5; [IC], 1,2-5,1) e, ainda de forma mais significativa, aos níveis de CD4 < 350 células/mm³ ([RR] de 5,5; [IC], 1,6-18,6) (Quadro IV). No que diz respeito às reacções cutâneas e digestivas, este modelo não detectou qualquer variável que estivesse a elas associado.

Risk of AR was not associated with sex, race or HIV infection. It was, however, significantly associated with alcoholism (RR 3.0; CI 1.1-7.9) and CD4 levels <350 cells/mm³ (RR 2.6; CI 1.4-5) (Table III).

In the predictive model, hepatic reactions were significantly associated with viral hepatitis B and/or C (RR 2.5, CI; 1.2-5.1) and more significantly with CD4 levels <350 cells/mm³ (RR 5.5; CI 1.6-18.6) (Table IV). This model did not detect any variable with which skin and digestive reactions were associated.

The determining of a causal relationship (definitive, possible, probable) did not show significant differences in terms of duration of AR, age, CD4 levels or length of hospital stay.

Sixteen (11.9%) of the 134 cases in which AR severity could be characterised led to hospital admission, 74 (55.2%) to prolonged hospital stay, five (3.7%) were life-

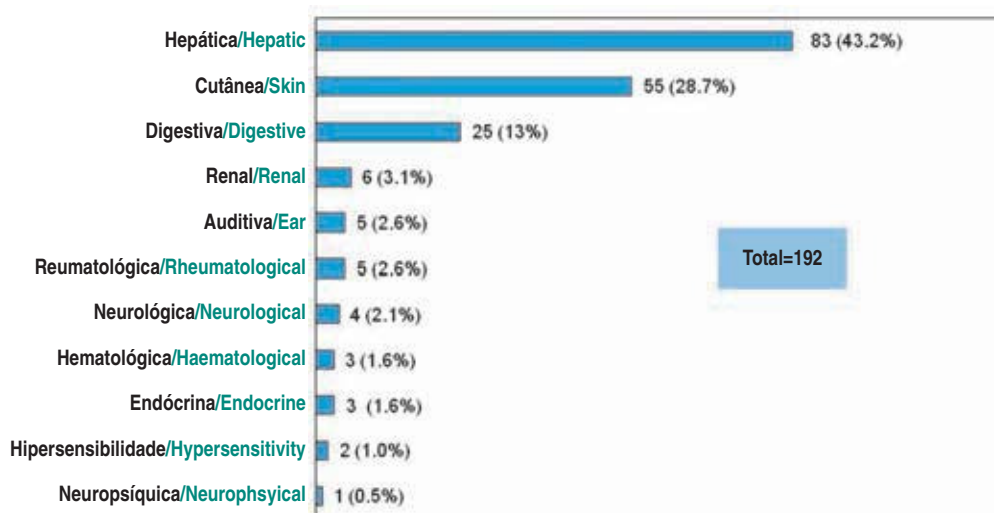


Fig. 7 – Tipo de reacções adversas

Fig. 7 – Type of adverse reactions

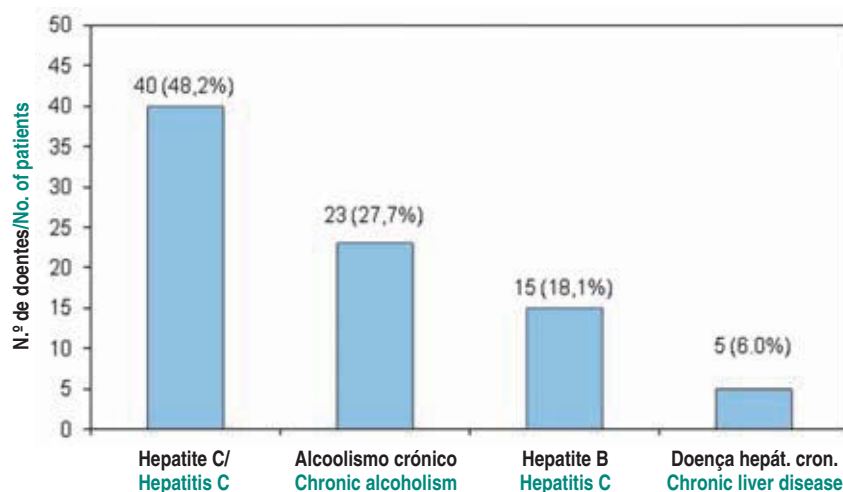


Fig. 8 – Comorbidades para reacções de hepatotoxicidade

Fig. 8 – Comorbidities for hepatotoxicity reactions

Quadro III – Risco relativo para as RA em geral

Características	RR	95%IC
Sexo masculino	1.1	1,0 – 1,2
Raça negra	1.1	0,8 – 1,5
Álcool	3.0	1,1 – 7,9
VIH positivo	0.7	0,6 – 0,9
CD4 < 350 células/ml	2.6	1,4 – 5,0

Table III – Relative risk for AR in general

Characteristics	RR	95%CI
Male sex	1.1	1,0 – 1,2
Black race	1.1	0,8 – 1,5
Alcohol	3.0	1,1 – 7,9
Positive HIV	0.7	0,6 – 0,9
CD4 < 350 cells/ml	2.6	1,4 – 5,0

Quadro IV – Risco relativo para as RA especí cas

Características	Hepáticas RR (95%IC)	Cutâneas	Digestivas
Hepatites B/C	2,5 (1,2 – 5,1)	NS*	NS*
CD4< 350 células/ml	5,5 (1,6 – 18)	NS*	NS*

* NS = Não signi cativo

Table IV – Relative risk for speci c AR

Characteristics	Hepatic RR (95%IC)	Skin	Digestive
Hepatitis B/C	2.5 (1.2 – 5.1)	NS*	NS*
CD4<350 cells/ml	5.5 (1.6 – 18)	NS*	NS*

* NS = Not signi cant

A determinação da relação causal (definitiva, possível, provável) não registou diferenças significativas relativamente à duração da RA, à idade, aos níveis de CD4 e à demora média de internamento.

Dos 134 casos em que foi possível caracterizar a gravidade das RA, 16 casos (11,9%) motivaram o internamento, 74 (55,2%) prolongaram o internamento, 5 (3,7%) constituíram risco de morte e 6 doentes (4,5%) faleceram; em 30 doentes (22,4%) a RA foi considerada não grave.

O fármaco mais implicado foi a isoniazida (84/62,7%), seguida da rifampicina (70/52,2%) e da pirazinamida (29/21,6%) (Fig. 9). Na maioria dos casos (63/47%), a re-

threatening and six patients (4.5%) died. The AR were considered nonsevere in 30 patients (22.4%).

The drug most frequently implicated was isoniazid (84/62.7%), followed by rifampicin (70/52.2%) and pyrazinamide (29/21.6%) (Fig. 9). In the majority of cases (63/47%) the causal drug-AR relationship was considered probable. A definitive association between the drug and AR was established in 24 patients (17.9%) and the relationship was considered possible in 48 (35.8%). AR led to the antituberculosis drug being discontinued in 106 patients (79%), with re-introduction pos-

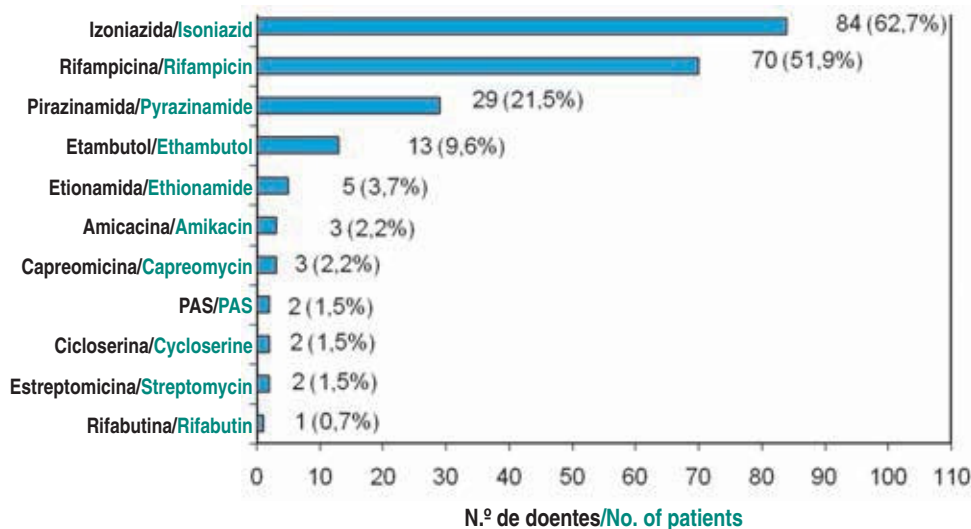


Fig. 9 – Fármacos implicados nas reacções adversas

Fig. 9 – Drugs implicated in adverse reactions

lação causal fármaco-RA foi considerada provável. Foi possível estabelecer uma associação definitiva entre o fármaco e a RA em 24 doentes (17,9%) e em 48 (35,8%) esta relação foi considerada possível. A RA conduziu à suspensão do antibacilar em 106 doentes (79%), sendo possível a sua reintrodução em 60 casos (56,6%). Destes, 23 (38,3%) voltaram a apresentar reacção idêntica, com necessidade de suspensão definitiva (Fig. 10). Dos doentes em que foi possível caracterizar a gravidade da RA, 13 (9,6%) faleceram, sendo que apenas em 6 (4,4%) houve relação com a RA (5 doentes com hepatotoxicidade e um com toxicidade renal) (Fig. 11). Verificou-se que os 5 doentes cuja causa de morte esteve directamente relacionada com RA de hepatotoxicidade apresentavam comorbilidades importantes: coinfeccção VIH (3 doentes), hepatite viral C (2) e doença hepática crónica etanólica (1). Destes, 2 doentes tinham formas graves de tuberculose: miliar com envolvimento do sistema nervoso central e disseminada. O doente em que a nefrotoxicidade foi a RA implicada na causa de morte apresentava, como patologias associadas, diabetes *mellitus* e nefropatia diabética.

sible in 60 cases (56.6%). Of these, 23 (38.3%) presented a subsequent identical reaction with need for definitive discontinuation of the drug (Fig. 10). Of the patients in whom it was possible to characterise AR severity, 13 (9.6%) died, with a relationship to AR seen only in six (4.4%) (five patients had hepatotoxicity and one renal toxicity) (Fig. 11). The five patients whose cause of death was directly related to hepatotoxicity AR had significant comorbidities: HIV co-infection (3 patients), viral hepatitis C (2 patients) and chronic alcoholism-related hepatic disease (1 patient). Of these, two patients had severe forms of tuberculosis: disseminated with central nervous system involvement. The patient in whom nephrotoxicity was the AR implicated in cause of death had diabetes *mellitus* and diabetic nephropathy as associated pathologies.

Discussion and final considerations

Tuberculosis, no matter its location, is an infectious disease which can be completely

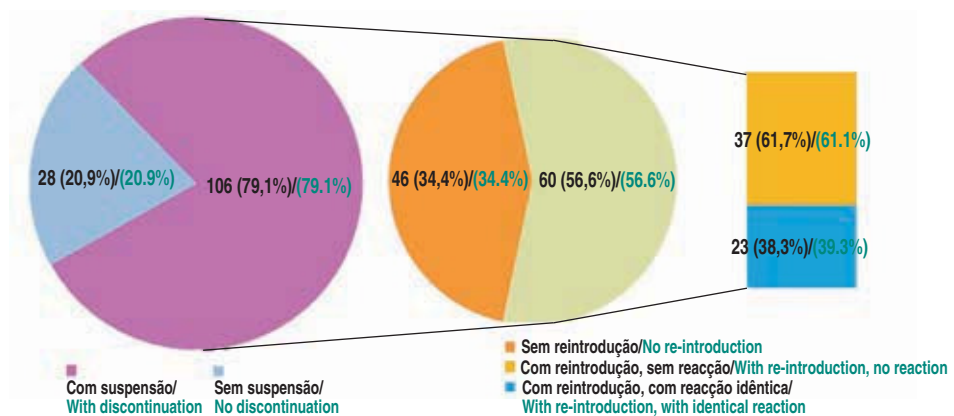


Fig. 10 – Reintrodução do fármaco

Fig. 10 – Drug re-introduction

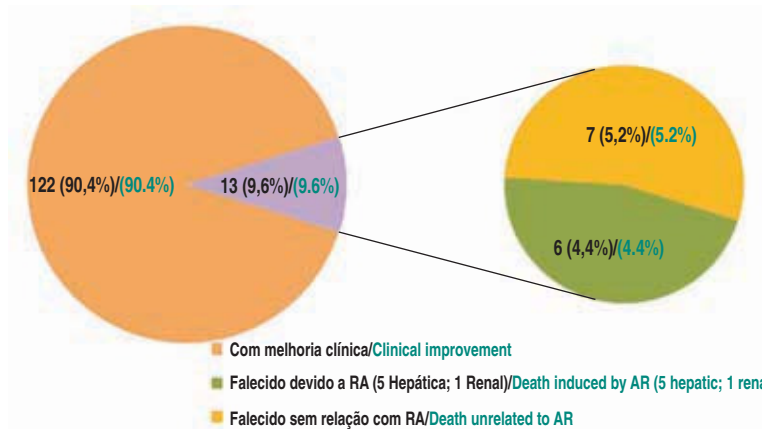


Fig. 11 – Evolução dos doentes com reacções adversas

Fig. 11 – Progress of patients with adverse reactions

Discussão e considerações finais

A tuberculose, independentemente da sua localização, é uma doença infecciosa que pode ser totalmente curada pela utilização de associações padronizadas de fármacos antibacilares. No entanto, os regimes terapêuticos correntes podem causar RA, as quais podem condicionar elevada morbilidade, prolongar o internamento hospitalar e obrigar a interrupção dos esquemas de tratamento, conduzindo à falência terapêutica e, conseqüentemente, dificultando a erradicação da tuberculose⁶.

No presente estudo, a incidência de RA aos antibacilares foi significativa, sendo mais elevada do que em alguns estudos anteriormente publicados⁷. Nesta amostra de doentes, o predomínio do sexo masculino, o número de imigrantes e os respectivos países de origem, bem como a localização maioritariamente pulmonar da doença, estão de acordo com a situação epidemiológica da tuberculose em Portugal⁸. A tuberculose miliar aparece logo em segundo lugar, justificando o facto de as formas graves de tuberculose e da coinfeção VIH/tuberculose estarem, em al-

cured by the standard association of antituberculosis drugs. Treatment regimens, however, can give rise to AR, which can cause high morbidity, prolonged hospital stay and discontinuation of treatment regimes, leading to treatment failure and consequently making it difficult to eradicate tuberculosis⁶.

We found a significant rate of AR to antituberculosis drugs, higher than that seen in some earlier published studies⁷. In our patient sample the predominance of males, the number of immigrants and their countries of origin plus the overall pulmonary location of disease, are in line with the epidemiological pattern of tuberculosis in Portugal⁸. Disseminated tuberculosis appears in second place, justifying the fact that the severe forms of tuberculosis and the HIV/tuberculosis co-infection are in some studies associated to the rise in AR^{4,6,9}. We found that HIV infection in itself was not a risk factor for developing AR to antituberculosis drugs. However, this risk was significant in patients with CD4 levels below 350 cells/

guns estudos, associadas ao aumento da incidência de RA^{4,6,9}. Na presente análise, a presença por si só da infecção VIH não constituiu um factor de risco para o desenvolvimento de RA aos antibacilares. No entanto, naqueles em que os valores de CD4 eram inferiores a 350 células/mm³, esse risco foi significativo, tanto para as RA em geral, como para as RA de hepatotoxicidade em particular.

Em relação à distribuição etária dos doentes desta série, os resultados são coincidentes com os de outros estudos, que concluem que a incidência e a gravidade das RA aumentam com a idade^{9,10}. Outros autores¹¹ são da opinião que a idade não é um factor de risco para o aparecimento de RA, nomeadamente as reacções de hepatotoxicidade. De salientar que, na presente revisão, no que diz respeito à média de idades, registaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de doentes, com e sem RA.

Vários estudos retrospectivos sugerem que a gravidade das RA em geral⁶ e da hepatotoxicidade¹² induzida por antibacilares em particular pode ser maior em mulheres. Na nossa casuística, o risco de ocorrência de qualquer RA, e particularmente da hepatotoxicidade, não foi associado ao sexo, e dos 5 doentes que faleceram, na sequência desta reacção, apenas um pertencia ao sexo feminino.

O alcoolismo, de acordo com alguns autores¹³, é um factor de risco bem estabelecido para o aparecimento da hepatotoxicidade induzida por fármacos. Contudo, no presente estudo, o risco de RA de hepatotoxicidade não foi associado de forma significativa ao alcoolismo. Apesar deste facto, o alcoolismo constituiu uma das comorbilidades mais frequentes nos doentes que tiveram este tipo de reacção. No entanto, quando se fez a análise de risco de ocorrência de qualquer

mm³, both for AR in general and hepatotoxicity AR in particular.

Our results as to age group are in line with those of other studies, which conclude that the rate and severity of AR increase with age^{9,10}. Other authors¹¹ state that age is not a risk factor for AR, particularly hepatotoxicity reactions. We highlight that in terms of age our review found statistically significant differences in the two patient groups (with and without AR).

Several retrospective studies show that the severity of antituberculosis drug-induced AR in general⁶ and hepatotoxicity AR in particular¹² may be greater in females. In our series the risk of AR in general and hepatotoxicity AR in particular was not associated to sex and only one of the five patients who died of hepatotoxicity AR in particular was female.

Some authors¹³ state alcoholism is a well-known risk factor for the onset of drug-induced hepatotoxicity. While we did not find the risk for AR to be significantly associated with alcoholism, it is one of the more frequent comorbidities in patients who have had this type of reaction. In risk analysis of AR, alcoholism is significantly associated.

We found the most frequent AR to be hepatotoxicity AR, which for the majority of authors are the most serious. The literature^{14,15} states transitory moderate and asymptomatic elevation of serum transaminases is common and does not necessitate changing the treatment regimen. The severe forms of hepatotoxicity which mean discontinuing the antituberculosis regimen are infrequent and predominate in patients with risk factors for hepatitis. Our results show that hepatic reactions have a significant relationship with the hepatitis B and/or C viruses, as the li-

RA, o alcoolismo já foi associado de forma significativa.

As RA mais frequentes na presente análise foram as de hepatotoxicidade, que para a maioria dos autores são as que assumem maior gravidade. Segundo a literatura^{14,15}, a elevação transitória, moderada e assintomática das transaminases séricas, não requerendo a alteração do regime terapêutico, é comum; as formas graves de hepatotoxicidade que implicam a suspensão do esquema antibacilar são pouco frequentes e predominam nos doentes com factores de risco para hepatite. Os nossos resultados demonstraram que as reacções hepáticas tinham uma importante relação com as hepatites virais B e/ou C, o que está de acordo com a literatura. No entanto, para outros autores¹⁶, não foi encontrada qualquer associação entre as hepatites virais e as RA.

Relativamente ao estado imunitário dos doentes com infecção VIH, num trabalho recente publicado em 2008, os autores¹⁷ concluem que existe uma associação estatisticamente significativa entre a diminuição de CD4 e o aparecimento de hepatotoxicidade. Esta conclusão coincide com os nossos resultados, em que se encontrou uma associação significativa entre a ocorrência de reacções de hepatotoxicidade e os níveis de CD4 inferiores a 350 células/mm³. Este fenómeno não é referido noutros estudos anteriores e pode sugerir a presença de um mecanismo imunológico para o aparecimento da hepatite tóxica induzida pelos antibacilares, embora o mecanismo exacto não tenha ainda sido claramente estabelecido¹⁸. Uma outra explicação para este fenómeno pode consistir no facto destes doentes, que estão profundamente imunodeprimidos e com maior susceptibilidade a infecções oportunistas, terem necessidade de outras terapêuticas também com potencial hepatotóxico^{19,20}.

temperature bears out. Other authors¹⁶ have found no association between the hepatitis viruses and AR.

In terms of the immune status of HIV infected patients, a 2008 study¹⁷ concluded that there is a statistically significant association between decreased CD4 and hepatotoxicity. This conclusion is in line with our results; we found a significant association between hepatotoxicity reactions and CD4 lower below 350 cells/mm³. This phenomenon is not described in earlier studies and could suggest an immunological mechanism is responsible for the onset of toxic hepatitis induced by antituberculosis drugs, although the exact mechanism remains to be elucidated¹⁸. Another explanation for this phenomenon could be that these patients, who are severely immunodepressed and with a greater susceptibility to opportunistic infections, also need other treatment which is potentially hepatotoxic^{19,20}.

One of the effects of AR in in-hospital patients with TB under antituberculosis treatment is increased hospital stay²¹, as we saw significantly in our series.

We highlight that those patients in whom AR were directly implicated in cause of death presented significant comorbidities which increased the severity of the clinical picture.

Clinical monitoring is extremely important in those patients who develop AR to antituberculosis drugs, to chart their progress^{7,22,23}.

As in our study hepatotoxicity reactions were the most frequent, to reduce risk of these reactions, it is useful to stress the following:

- Assess liver function prior to beginning antituberculosis treatment;

Um dos efeitos das RA nos doentes internados com TB sob tratamento antibacilar é o aumento da demora média²¹, facto que na nossa casuística se verificou de forma significativa. De salientar que os doentes em que a RA foi directamente implicada na causa de morte apresentavam comorbilidades significativas que potenciaram a gravidade da evolução clínica. Nos doentes que desenvolvem RA aos antibacilares é de extrema importância a monitorização clínica para analisar a sua evolução^{7,22,23}. Atendendo a que, no presente estudo, as reacções de hepatotoxicidade foram as mais frequentes, é útil, para reduzir o risco destas reacções, reforçar os seguintes aspectos:

- Avaliar a função hepática antes de iniciar a terapêutica antibacilar;
- Monitorizar os níveis séricos das enzimas hepáticas, pelo menos duas vezes por semana, nas duas primeiras semanas, e uma vez por semana nos dois meses seguintes;
- Suspender de imediato a terapêutica antibacilar, caso se verifique um aumento das enzimas hepáticas três vezes superior ao valor de base;
- Evitar associar outros fármacos indutores do citocromo P450.

- Monitor serum levels of liver enzymes at least twice a week in the first two weeks and once a week in the two following months;
- Discontinue antituberculosis treatment immediately there is an increase in liver enzymes of three times that of base levels;
- Avoid association with other drugs which induce the P450 cytochrome.

Bibliografia/Bibliography

1. Tratamento da tuberculose latente, revisão das normas, Sociedade Portuguesa de Pneumologia.
2. Program Abstr 4th Conf Retrovir Oppor Infect Conf Retrovir Oppor Infect 4th 1997 Wash DC 1997; 4(186): abstract no. 659a.
3. Mota A. Reacções adversas aos antibacilares. 3th Virtual Congress HIV-AIDS, 2002.
4. Sharma SK, Mohan A, Kadiravan T. HIV-TB coinfection: epidemiology, diagnosis & management. Indian J Med Res 2005; 121(4):550-567.
5. Forget EJ, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs, Expert Opin Drug Saf 2006; 5(2):231-249.
6. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisiene I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167(11):1472-1477.
7. Gulbay BE, Gurkan OU, Yildiz AO, Onen ZP, Erkekcol FO, Baççioğlu A, Acican T. Side effects due to pri-

- mary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med* 2006; 100(10):1834-1842.
8. Ana Maria Correia, Luís Castro. Epidemiologia da Tuberculose em Portugal-Perspectiva epidemiológica. Actualização em tuberculose. II Curso de Pós-Graduação da Escola de Pneumologia da SPP, 2006.
 9. Lanternier F, Dalban C, Perez L, Bricaire F, Costagliola D, Caumes E. Tolerability of antituberculosis treatment and HIV serostatus. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(11):1203-1209.
 10. Cantalice JP, Bóia MN, Sant Anna CC. Analysis of the treatment of pulmonary tuberculosis in elderly patients at university Hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; 33(6):691-698.
 11. Yimer G, Aderaye G, Amogne W, Makonnen E, Akkullu E, *et al.* Anti-tuberculosis therapy-induced hepatotoxicity among Ethiopian HIV-positive and negative patients. 2008; PLoS ONE 3(3): e1809. doi:10.1371/journal.pone.0001809.
 12. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR, on behalf of the ATS Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:935-952.
 13. 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/Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, *et al.* 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.
 14. Vidal Pla R, de Garcia X, Gallego B, Algueró C, Bravo C. The hepatotoxicity of tuberculosis treatment. *Med Clin (Barc)* 1991; 97(13):481-485.
 15. Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology* 2006; 11(6):699-707.
 16. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(8):868-875.
 17. Yimer G, Aderaye G, Amogne W, Makonnen E, Akkullu E, *et al.* Anti-tuberculosis therapy-induced hepatotoxicity among Ethiopian HIV-positive and negative patients. 2008; PLoS ONE 3(3): e1809. doi: 10.1371/journal.pone.0001809.
 18. Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A. HIV Infection and hepatic enzyme abnormalities: Intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38:65-72.
 19. Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS. *HIV Medicine* 2006; 395-480.
 20. Mehta U, Durrheim DN, Blockman M, Kredt T, Gounden R, Barnes KI. Adverse drug reactions in adult medical inpatients in a South African hospital serving a community with a high HIV/AIDS prevalence: prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(3):396:406. Epub 2007 Dec 7.
 21. Gholami K, Kamali E, *et al.* Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients, *Pharmacy Practice* 2006; 4(3):134-138.
 22. Yamada H, Yasuoka A, Sasayama K, *et al.* Adverse reactions of antituberculous agents, especially about its onset and duration. *Kekkaku*, 1990; 65(9):563-568.
 23. Kobashi Y, Niki Y, *et al.* Adverse reactions of antituberculous agents. *Kekkaku* 1998; 73(7):485-490.