

Artigo de Revisão

Quimioprofilaxia na prevenção da tuberculose

Chemoprophylaxis in the prevention of tuberculosis

NORMA I SOZA PINEDA, SUSAN M. PEREIRA, ELIANA DIAS MATOS, MAURICIO L BARRETO

A quimioprofilaxia da tuberculose constitui-se numa medida terapêutica para a prevenção da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou para evitar o desenvolvimento da doença nos indivíduos infectados. Geralmente baseia-se na administração de isoniazida. Entretanto, o uso de rifampicina e pirazinamida vem sendo recentemente introduzido. Este trabalho tem como objetivo revisar os resultados dos principais estudos que avaliaram as indicações da quimioprofilaxia com isoniazida e sua associação com outras drogas, sua efetividade na prevenção da tuberculose considerando os diversos grupos de risco, e as alternativas do uso de outros esquemas. Procedeu-se à revisão sistemática da literatura, com ênfase em ensaios clínicos e meta-análises. Foram consultados também os documentos oficiais. Foram selecionados aqueles estudos que envolveram ensaios clínicos randomizados com uso de isoniazida, rifampicina ou pirazinamida em pacientes HIV positivos ou negativos. Concluiu-se que a isoniazida continua sendo efetiva na prevenção da tuberculose na população de indivíduos HIV negativos e de HIV positivos. A dose padrão de 5 a 15 mg/kg/dia tem mostrado proteção similar para períodos de tratamento de seis e doze meses. O risco de desenvolver hepatite foi menor que 1%, sendo recomendada sua utilização com acompanhamento nos indivíduos com idade superior a 35 anos e usuários de álcool. Os estudos com esquemas de tratamento utilizando outros medicamentos não foram conclusivos, sendo necessária a realização de novos estudos para avaliação da efetividade desses esquemas em populações de alto risco de desenvolver tuberculose.

J Bras Pneumol 2004; 30(4) 485-95

Tuberculosis chemoprophylaxis is a therapeutic measure for the prevention of infection by *Mycobacterium tuberculosis* or to avoid development of the disease in individuals already infected with it. Isoniazid is the most commonly used therapy; however, the use of rifampicin and pyrazinamide has recently been introduced. The objectives of this study were to review the results of the principal studies evaluating the indications for chemoprophylaxis with isoniazid alone and in association with other drugs, its efficacy in the prevention of tuberculosis with respect to the different risk groups and the alternative regimens available. A systematic revision of the medical literature was carried out with particular emphasis on clinical trials and meta-analyses. Official records were also consulted. Those studies involving randomized clinical trials on the use of isoniazid, rifampicin or pyrazinamide in HIV-positive or negative patients were selected. Isoniazid continues to be effective for the prevention of tuberculosis in populations of both HIV-negative and HIV-positive individuals. The standard dose of 5-15 mg/kg/day has shown similar protection over treatment periods ranging from six to twelve months. The risk of developing hepatitis was less than 1%; however monitoring during treatment is recommended in patients over 35 years of age and in users of alcohol. Studies involving treatment regimens with other forms of medication were inconclusive and new studies would have to be performed to evaluate the efficacy of these regimens in populations at high risk of developing tuberculosis.

Descritores: Tuberculose. Quimioprofilaxia. Isoniazida.

Key words: Tuberculosis. Chemoprophylaxis. Isoniazid.

*Trabalho realizado no Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, RS
Endereço para correspondência: Pedro Curi Hallal - Programa de Pós-graduação em Epidemiologia - Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Pelotas - Av. Duque de Caxias, 250 - CEP: 96030-002 - Fragata - Pelotas, RS, Brasil - Tel: 55 53 271 2442 - Fax: 55 53 271 2645
E-mail: prchallal@terra.com.br
Recebido para publicação, em 23/1/2004. Aprovado, após revisão, em 4/2/2004.

INTRODUÇÃO

A quimioprofilaxia da tuberculose (TB) consiste na administração de isoniazida em pessoas não infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* para prevenir a infecção (quimioprofilaxia primária) ou para evitar o desenvolvimento da doença nos indivíduos infectados (quimioprofilaxia secundária). Entretanto, outras drogas vêm sendo recentemente introduzidas, como a rifampicina e a pirazinamida.⁽¹⁾

A isoniazida vem sendo utilizada nos EUA desde 1.952 para o tratamento da tuberculose, e foi introduzida no Brasil nesse mesmo ano. A partir de 1.965, a *American Thoracic Society* (ATS) recomendou seu uso na quimioprofilaxia da tuberculose nos indivíduos reatores à tuberculina. No início dos anos 1.970, relatou-se ocorrência de hepatotoxicidade grave associada ao seu uso, com ocorrência de óbitos. A partir de 1.974, a ATS restringiu o seu uso para o tratamento daqueles reatores à tuberculina com idade inferior a 35 anos, e daqueles com idade acima de 35 anos quando o risco de reativação de tuberculose fosse elevado, não recomendando a sua utilização em pacientes com doença hepática. Posteriormente, em 1.983, foi orientada a sua utilização nas diferentes faixas etárias sob vigilância clínica, monitorando-se periodicamente a função hepática e descontinuando o seu uso quando os níveis de aminotransferase atingissem três a cinco vezes seus valores normais.⁽²⁻⁴⁾

Este artigo consiste na análise e revisão dos principais estudos que avaliaram as indicações da quimioprofilaxia secundária com isoniazida e sua efetividade na prevenção da tuberculose. Especificamente, pretende revisar questões referentes ao tratamento preventivo da tuberculose, identificando a efetividade da utilização da isoniazida nos diferentes grupos de risco, incluindo o de infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), as possibilidades de resistência bacteriana, as alternativas de uso de outros esquemas, a duração do tratamento, as evidências que o suportem e os efeitos adversos que devem ser considerados.

Indicações do uso preventivo da isoniazida nos diferentes grupos de risco

Segundo a sensibilidade e a especificidade do teste tuberculínico (PPD) e a prevalência de TB

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho:

AIDS - Acquired Immunodeficiency Syndrome
ATS - American Thoracic Society
BCG - Bacillus Calmette-Guerin
BTS - British thoracic Society
HIV - Human Immunodeficiency Virus
I - Isoniazida
IC - Intervalo de Confiança
IUATLD - International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
MDR-TB - Multi-drogo-resistência ao bacilo da tuberculose
OMS - Organização Mundial da Saúde
OPAS - Organização Pan-americana da Saúde
PPD - Purified Protein Derivative
R - Rifampicina
RR - Risco Relativo
TB - Tuberculose

nos diferentes grupos de risco, têm sido recomendados diferentes pontos de corte. Para indivíduos com alto risco de desenvolver TB ativa se infectados com *Mycobacterium tuberculosis*, uma endureção ≥ 5 mm é considerada positiva.⁽⁵⁾ Para aqueles com maior probabilidade de ter infecção recente ou para os que apresentam alguma condição clínica que eleve o risco de progressão à doença, uma endureção ≥ 10 mm é considerada positiva. Para indivíduos de baixo risco, grupo para o qual geralmente não é indicado o teste, uma endureção ≥ 15 mm deve ser considerada positiva.^(4,5)

Quimioprofilaxia em não infectados (primária)

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o uso da isoniazida em recém-nascidos co-habitantes de foco tuberculoso ativo, durante três meses, após o que se faz a prova tuberculínica. Se o resultado for positivo (≥ 10 mm), a quimioprofilaxia deve ser mantida por mais três meses. Se negativo, interrompe-se o uso da droga e aplica-se a vacina BCG.⁽⁶⁾ Essas normas são similares às da ATS e da BTS (*British Thoracic Society*).^(4,7) Entretanto, os serviços de saúde pública dos EUA recomendam, também, que aquelas crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV sejam re-testadas com a prova da tuberculina uma vez por ano.⁽⁸⁾

Quimioprofilaxia em infectados (secundária)

É indicada a isoniazida para menores de 15 anos, não vacinados com BCG, em contato de TB

pulmonar bacilífera, sem sinais da doença ativa e fortes reatores ao PPD (≥ 10 mm). É indicada também para aquelas crianças vacinadas com BCG e com resposta ao PPD igual ou superior a 15 mm.⁽¹⁾ Essa recomendação está de acordo com as evidências de um ensaio clínico controlado, entre os contatos domiciliares de casos de TB, onde a maior incidência ocorreu na faixa etária de menores de cinco anos (12,9 por 1.000). Sabe-se que a ocorrência de tuberculose nesse grupo é sempre considerada como infecção recente, condição em que a isoniazida demonstrou alta eficácia (87%).⁽⁹⁾

É consenso na literatura que os menores de cinco anos, os adolescentes e os adultos jovens que apresentam teste tuberculínico positivo constituem-se em grupos de alto risco, sendo orientados a submeter-se à quimioprofilaxia.^(5,7,10)

Num estudo observacional com 2.494 crianças, registrou-se uma incidência de 3,2 por 1.000 pessoas-ano no grupo que recebeu quimioprofilaxia com isoniazida por doze meses, enquanto que no grupo placebo a taxa foi de 30,2. A proteção conferida pela isoniazida foi de 90%, não sendo relatados óbitos entre os casos de tuberculose pulmonar. Durante a adolescência não foi observada a reativação da doença, o que sugere prolongada proteção do tratamento.⁽¹¹⁾

Outro grupo considerado de risco é aquele formado de indivíduos com viragem tuberculínica recente (últimos doze meses) e que apresentam aumento na resposta tuberculínica de no mínimo 10 mm. Os menores de quatro anos e com reação positiva ao teste (≥ 10 mm) devem ser considerados reatores recentes.⁽⁴⁾

As populações indígenas, a exemplo dos Yanomami, no Brasil, apresentam uma elevada prevalência de tuberculose ativa (6,4% de 625 indivíduos), cerca de cem vezes superior àquelas observadas no Estado de Amazonas em geral (68/100.000), o que requer medidas de prevenção específicas.^(12,13) Nos EUA, indivíduos pertencentes a grupos étnicos (negros, hispanos ou indígenas), com baixa acessibilidade aos serviços de saúde, são considerados de risco e recomenda-se a terapia preventiva ainda, na ausência de outros fatores de risco para TB, e sempre que sejam reatores positivos ao teste tuberculínico.⁽⁴⁾

São também orientados para submeter-se à quimioprofilaxia, sob criteriosa decisão médica, os reatores fortes à tuberculina, sem tuberculose ativa,

mas em situações clínicas associadas a alto risco de desenvolvê-la, tais como: alcoolismo, *diabetes mellitus* insulino dependente, silicose, nefropatias graves, sarcoidose, linfomas, uso prolongado de corticosteróides em dose de imunossupressão, quimioterapia anti-neoplásica, tratamento com imunodepressores, e portadores de imagem radiológica compatível com tuberculose inativa sem história de quimioterapia prévia. Esta indicação fundamenta-se no fato de que doenças crônicas, a exemplo de diabetes, linfomas, e nefropatias graves, apresentam algum nível de imunossupressão ou requerem o uso de corticosteróides como parte do seu tratamento, tendo maior possibilidade de desenvolvimento de tuberculose por reativação da infecção. Entretanto, ainda não foi possível determinar com precisão esse risco. Sabe-se que doses maiores que 15 mg de prednisona por períodos de duas ou mais semanas reduzem substancialmente a reação à tuberculina, como consequência do desenvolvimento de imunossupressão, o que eleva o risco de desenvolvimento de TB. Não existem evidências para recomendação de quimioprofilaxia nos indivíduos que recebem doses menores que 15 mg de prednisona ou equivalente. É necessário avaliar o risco do paciente de desenvolver lesões hepáticas.⁽³⁻⁵⁾

Em países desenvolvidos, é considerado de risco o grupo de imigrantes provenientes de regiões de alta prevalência da doença. Nos EUA, observou-se que a incidência de casos de TB nessa população se elevou entre 1.986 (27,1 por 100.000 pessoas) e 1.993 (33,6 por 100.000 pessoas), representando 21,6% dos casos em 1.986 e 29,6% em 1.993. Ao final dos oito anos do estudo, a taxa de incidência foi quatro vezes maior entre os imigrantes (30,6 por 100.000 pessoas ao ano) que na população não imigrante (8,1 por 100.000 pessoas ao ano).⁽¹⁴⁾ A BTS e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) também consideram este grupo entre os que devem receber terapia preventiva.^(15,16)

O tratamento da infecção latente pelo *M. tuberculosis* durante a gravidez deverá ser retardado para depois do parto, devendo ser administrado com extremo cuidado nos casos de maior risco.⁽¹⁶⁾ A ATS considera necessária a sua implementação naquelas grávidas infectadas pelo HIV com exposição atual à tuberculose ativa ou

que em algum momento tenham sido reatoras à tuberculina.⁽⁴⁾ Os serviços nacionais de saúde dos EUA recomendam isoniazida após o primeiro trimestre de gravidez, em mulheres HIV positivas e reatoras à tuberculina em contato com casos de tuberculose ativa.⁽⁸⁾

Outros grupos têm sido incluídos entre os de risco, a exemplo de indivíduos com peso inferior ou superior ao peso ideal, pessoas submetidas a transplante de órgão e residentes ou trabalhadores de determinadas instituições, como hospitais, centros corretivos, lares para idosos ou para pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).^(4,5,7)

Avaliação do uso da quimioprofilaxia com isoniazida através de ensaios clínicos

A efetividade do uso da quimioprofilaxia com isoniazida, na dose de 5 mg/kg e dose máxima de 300 mg/dia, foi estabelecida através de ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados e duplo-cegos, realizados a partir da década de 1.960. No Alasca, a efetividade estimada para um ano de tratamento foi de 75% nos primeiros quatro anos de acompanhamento, tendo sido demonstrada a longa duração do efeito protetor: 70% em 15 anos e 50% após 19 anos de acompanhamento.^(10,17,18) Nos Estados Unidos, ensaio clínico realizado evidenciou a redução da incidência de tuberculose entre os contatos domiciliares, após uso de isoniazida, prevenindo a ocorrência de tuberculose pulmonar primária e de tuberculose extra-pulmonar entre crianças não infectadas. Nesse mesmo estudo, observou-se redução de casos de tuberculose pulmonar entre os adultos.⁽¹⁹⁾ Nesses estudos, não foi observado o aparecimento de resistência à isoniazida, assim como não foi relevante a ocorrência de efeitos colaterais. Um outro estudo, em população de veteranos de guerra em São Francisco, EUA, mostrou uma proteção de 60% contra a reativação da tuberculose.⁽²⁰⁾ Recente meta-análise entre indivíduos HIV negativos, incluiu 11 ensaios clínicos controlados, mostrou um risco relativo (RR) de 0,40 (IC 95% 0,31-0,52), correspondente a uma proteção de 60%, nos diversos grupos de risco conhecidos. (contato com caso de tuberculose ativa, população em áreas de alta prevalência de tuberculose, pacientes psiquiátricos crônicos com regimen de

internamento, indivíduos com viragem tuberculínica recente, portadores de imagem radiológica compatível com tuberculose inativa sem história de quimioterapia prévia, pneumoconiose por exposição à sílica, transplante renal). Esse resultado é consistente com os achados da literatura, considerando-se que a proteção conferida é suficiente em populações de baixo risco de tuberculose. Nas populações de alto risco, essa proteção teria um impacto menor na prevenção de casos novos, ao se considerar a duração do tratamento.

Quanto aos fortes reatores ao PPD (≥ 10 mm), sabe-se que esse grupo apresenta elevado risco de tuberculose, variando entre 28 e 65 casos por 100.000 habitantes. Apesar disso, observa-se que este risco declina com o tempo.⁽¹⁸⁾

Em relação ao período de tratamento, a efetividade da isoniazida foi comparada entre regimes com duração entre três meses e dois anos, em ensaios clínicos randomizados controlados, realizados com pacientes portadores de lesões fibróticas pulmonares. Verificou-se após cinco anos de observação redução na ocorrência de tuberculose de 21% em regime de três meses, de 65% em regime de seis meses e de 75% em regime de doze meses, sendo a razão entre benefício e risco de 2,6 para o segundo, 2,1 para o terceiro e 1,2 para o primeiro esquema, quando comparados com os que receberam placebo. Smieja *et al.*, em 2003,⁽²¹⁾ na meta-análise anteriormente citada, não observaram diferenças significativas entre o uso de isoniazida durante seis ou doze meses (RR de 0,44 e RR de 0,38, respectivamente; $P=0,08$). Apesar disso, essa diferença pode ser importante a depender do risco de desenvolver tuberculose ativa. Por exemplo, em situações de baixo risco (população de indivíduos adultos, com testes cutâneos positivos, radiogramas normais e risco de hepatite inferior a 0,5%), foi estimado que seria necessário tratar 179 indivíduos, durante seis meses, para prevenir um caso de TB. Utilizando-se o esquema de doze meses de duração, seria necessário tratar 161 indivíduos para prevenir um caso. Supondo-se um risco elevado de TB (20%), foi estimado que a cada oito ou nove pacientes tratados, um caso é prevenido.⁽²¹⁾ Outro aspecto a considerar é que, quanto menor a duração do tratamento, maior a adesão, ou seja, mais pessoas completam o tratamento (78% em seis meses e 68% em doze meses).⁽²²⁾

No Canadá, um ensaio clínico, foram estimadas as efetividades do uso de isoniazida isolada e de isoniazida combinada com ácido para-amino-salicílico (PAS) na prevenção da reativação da tuberculose em indivíduos com tuberculose inativa. Após 18 meses de tratamento, não foram observados benefícios no uso de isoniazida isoladamente ou associada durante períodos inferiores a seis meses, sendo as taxas de reativação similares às do grupo controle. Foi observado que o uso de isoniazida associada com PAS esteve relacionado a 90% de redução da reativação, em comparação com 70% relativos ao uso da droga isoladamente. Foi observada elevação da ocorrência de efeitos adversos leves com a associação de PAS (de 30% para 60%). Esses efeitos aumentaram o abandono de 19% para 42%, o que desestimula o seu uso.⁽²³⁾

Quimioprofilaxia com outros esquemas terapêuticos

Nos EUA, durante 30 anos, utilizou-se na quimioprofilaxia isoniazida por períodos de seis e doze meses. Posteriormente, com a redução do número de casos incidentes de tuberculose de modo inferior ao esperado, e de começar a ser registrada a ocorrência de óbitos por falência hepática após o uso da isoniazida, esta recomendação foi revisada. Além disso, a baixa adesão ao tratamento devida a sua longa duração e o aparecimento da co-infecção HIV/AIDS tem motivado estudos sobre a efetividade da quimioprofilaxia com outras drogas, o que demanda a necessidade de avaliar sua implementação. No ano 2.000, a ATS emitiu uma série de recomendações sobre a quimioprofilaxia, indicando a utilização da rifampicina e da pirazinamida por dois meses em substituição à isoniazida. Esses achados foram fundamentados em ensaios clínicos e experimentos em animais.⁽⁵⁾

A BTS recomendou, em 1.998, a quimioprofilaxia com isoniazida por seis meses ou com associação entre isoniazida e rifampicina por três meses. Baseados em ensaios clínicos controlados, a utilização da combinação das duas drogas demonstrou ter efeito similar à isoniazida, no incrementando os efeitos adversos.⁽¹⁵⁾ No ano 2.000, foi indicada a redução do tempo de tratamento com as duas drogas para dois meses, sendo suspenso o uso de isoniazida isolada na prevenção por comprovarem benefício similar para

ambos os esquemas. Em indivíduos HIV negativos e de alto risco, o tratamento com isoniazida e rifampicina durante três meses mostrou-se tão efetivo quanto o uso de isoniazida durante seis meses. O esquema de dois meses de rifampicina e pirazinamida é menos tolerado que os esquemas de isoniazida ou rifampicina isoladamente. Nas crianças, a associação isoniazida e rifampicina é bem tolerada por um período de três meses ou mais. Contudo, a BTS continua recomendando três meses de rifampicina e isoniazida como alternativa a seis meses de isoniazida.⁽⁷⁾

Estudo experimental com cobaias vacinadas com BCG e infectadas um mês depois com *M. tuberculosis* avaliou a eficácia do uso de isoniazida durante seis meses, comparado à eficácia de uso por dois meses de rifampicina isolada, rifampicina associada à pirazinamida, e rifampicina associada à pirazinamida e isoniazida. As doses utilizadas foram comparáveis às utilizadas em populações humanas quanto aos níveis obtidos no soro. O tratamento foi iniciado duas semanas após a infecção. Após os dois meses de terapia, com os diferentes esquemas, observou-se que a proporção de positividade da cultura esplênica entre as cobaias dos diferentes esquemas preventivos foi de 100% no primeiro, 50% no segundo, 0% no terceiro e 80% no último esquema. Após seis meses de uso de isoniazida, a proporção de cultura esplênica positiva foi de 38%. Uma segunda etapa do estudo foi realizada para testar a extrema efetividade de rifampicina associada a pirazinamida e um outro esquema de rifampicina por três meses. Com procedimentos similares, a cultura esplênica foi positiva na proporção de 100% para isoniazida (seis meses), 20% para rifampicina (três meses), 0% para rifampicina e pirazinamida (dois meses) e 80% para a associação das três drogas (dois meses). Seis meses depois de finalizado o tratamento, os valores foram de 100%, 60%, 56% e 95%, respectivamente. Foi demonstrado que os esquemas de rifampicina associada a pirazinamida, por dois meses, e rifampicina isoladamente, por três meses, foram mais efetivos que o de isoniazida isoladamente por seis meses.⁽²⁴⁾

Outro estudo experimental foi conduzido para avaliar a eficácia da rifampicina nos seguintes esquemas de tratamento: rifampicina isolada, rifampicina com pirazinamida, e rifampicina associada a isoniazida e pirazinamida. As cobaias

infectadas foram inicialmente tratadas com isoniazida e pirazinamida por sete semanas. Posteriormente, quatro grupos, de 47 cobaias cada, submetem-se a regimes de tratamento por seis semanas; um quinto, o grupo controle, de dez cobaias, recebeu isoniazida e pirazinamida por treze semanas. Após período de 26 a 35 semanas, as cobaias foram sacrificadas para se avaliar os resultados da cultura esplênica. A positividade nos diferentes esquemas de tratamento foi de 74% no grupo rifampicina isolada, 63% no grupo rifampicina e isoniazida, 65% no grupo rifampicina e pirazinamida, e 53% no grupo que recebeu a combinação das três drogas. Essas diferenças não foram estatisticamente significativas, sendo a eficácia entre os diferentes esquemas muito similar.⁽²⁵⁾

Entre pacientes do sexo masculino residentes em Hong Kong, com diagnóstico de silicose, um ensaio clínico duplo cego, placebo controlado foi conduzido, sendo comparados quatro esquemas de tratamento: três meses de rifampicina (142 pacientes), três meses de isoniazida associada a rifampicina (161 pacientes), e seis meses de isoniazida (123 pacientes) e placebo (133 pacientes). A probabilidade de desenvolver tuberculose foi de 10% quando foi utilizada rifampicina, 16% com o uso da associação isoniazida e rifampicina, 17% com isoniazida, e 27% com placebo, no período de cinco anos de seguimento. Os esquemas com rifampicina apresentaram menor risco de hepatotoxicidade. A quimioprofilaxia com isoniazida isolada ou combinada mostrou concentrações séricas de aminotransferase mais altas durante o período de tratamento ($p < 0,001$). Os autores consideram que, em relação a pacientes com silicose, são necessários novos ensaios que conduzam ao estabelecimento de esquemas de tratamento mais efetivos e seguros.⁽²⁶⁾

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado, realizado na África do Sul, avaliou a efetividade de um esquema de tratamento com rifampicina isolada (600 mg), e isoniazida associada a pirazinamida (400 mg e 1.250 mg, respectivamente segundo as doses recomendadas), na prevenção da tuberculose em pacientes com silicose. Após quatro anos de seguimento, a tuberculose foi diagnosticada em 11 homens que receberam a medicação (incidência anual de 1.480/

100.000) e em 15 do grupo placebo ($p = 0,40$). Os autores consideram que a ausência de eficácia dos três esquemas de tratamento utilizados esteve relacionada à presença de silicose, assim como ao elevado risco de re-infecção devido à elevada incidência de tuberculose nessa comunidade.⁽²⁷⁾

Recentemente a ATS e o CDC nos Estados Unidos recomendaram a não utilização da combinação de rifampicina e pirazinamida em nenhum regimen de tratamento preventivo para tuberculose. Altas taxas de dano hepático severo e morte foram notificadas entre pacientes utilizando as duas drogas segundo informações de cortes de pacientes nos Estados Unidos. Outras alternativas de tratamento devem ser avaliadas na prevenção da tuberculose.⁽²⁸⁾

Prevenção de TB resistente

Nas situações de resistência à isoniazida, a ATS recomenda a utilização da rifampicina (10mg/kg). Considera também a utilização de uma segunda droga, o etambutol (15mg/kg), quando comprovado que o bacilo seja susceptível. Em ambos os esquemas, recomenda-se seis meses de tratamento em adultos e nove meses em crianças. Na evidência de contato com tuberculose multidroga-resistente, considera-se o uso diário da associação de etambutol e pirazinamida (20mg/kg e 25mg/kg, respectivamente) por um período de seis meses. Apesar de o estudo do uso das quinolonas como agentes terapêuticos da tuberculose ser limitado, ante a existência de resistência ao etambutol, recomenda-se o uso de pirazinamida associada a uma quinolona (ofloxacina 400mg/dia ou ciprofloxacina 750mg/dia), por seis meses. Às crianças e aos adultos (imunossupressão), que sendo contatos de caso de tuberculose resistente à isoniazida, recomenda-se o uso de rifampicina, ou rifampicina com etambutol, quando susceptível a essa segunda droga, por um período de seis a nove meses.^(4,7)

Recomenda-se que os pacientes HIV positivos, contatos de casos de tuberculose bacilíferos, com resistência à isoniazida documentada, deverão ser avaliados individualmente, e a decisão do uso de outras drogas deverá considerar o resultado do teste da droga-sensibilidade do *M. tuberculosis* isolado, além das disposições normatizadas pelas respectivas autoridades de saúde.^(1,5)

Prevenção da tuberculose em pacientes infectados pelo HIV

Indivíduos HIV positivos têm alto risco de desenvolver tuberculose. Nesse grupo, duas condições específicas devem ser consideradas: a baixa resposta ao teste tuberculínico em indivíduos com imunodeficiência avançada; e as características atípicas da imagem radiológica no diagnóstico da tuberculose em pacientes com a dupla infecção. Esses aspectos dificultam a discriminação entre a infecção latente e a doença. Apesar disso, a *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD) e a Organização Mundial da Saúde recomendam a terapia preventiva nas pessoas com dupla infecção.⁽²⁹⁾

Recomenda-se que todo indivíduo com infecção pelo HIV, independentemente da idade, sem evidência de tuberculose doença, com um teste positivo à tuberculina (≥ 5 mm), sem antecedente de tratamento de tuberculose e com radiografia de tórax normal, deve receber tratamento para a infecção latente por *M. tuberculosis*. O risco de desenvolver tuberculose nesse grupo tem sido estimado em 1,7 - 7,9 por 100 pessoas-ano⁽³⁰⁾, razão pela qual a identificação da dupla infecção e a administração do tratamento preventivo têm grande relevância. Nos indivíduos negativos para o teste da tuberculina (anérgicos) a eficácia desta terapia não tem sido bem demonstrada. Alguns ensaios clínicos neste grupo evidenciaram que o benefício da utilização da terapia preventiva com isoniazida não foi importante. É possível que dificuldades na absorção dos fármacos e a imunossupressão avançada nestes sujeitos interfiram na eficácia da terapia. No entanto recomenda-se a isoniazida por doze meses nos pacientes que sendo HIV positivos, sem PPD positivo documentado, mas em contato recente com caso de tuberculose pulmonar infecciosa. Decisões sobre o uso da quimioprofilaxia neste grupo devem ser individualmente avaliadas.^(4,6,8,29)

Isoniazida na prevenção da tuberculose em infectados pelo HIV

A quimioprofilaxia em indivíduos HIV positivos recomendada no Brasil tem como droga de eleição a isoniazida, em dosagem de 5 a 10 mg/kg/dia (dose máxima: 300 mg/dia), durante seis meses consecutivos.⁽⁶⁾ Nos EUA é recomendado também a isoniazida, na mesma dose, diariamente ou duas

vezes por semana, durante nove meses, sendo indicado pela ATS estender a terapia para doze meses nos adultos.^(5,8) Entretanto, a *American Academy of Pediatrics* orienta que, nas crianças, a duração do tratamento deve ser menor, de nove meses.⁽⁴⁾

Diferentes ensaios clínicos, randomizados, controlados, têm determinado a efetividade da isoniazida entre populações de adultos co-infectados por HIV-TB. Cinco desses estudos avaliaram a efetividade da isoniazida, comparando grupos que usaram essa droga com grupos tratados com placebo ou grupos não tratados. No Haiti, entre 1.986 e 1.992, a incidência da tuberculose diminuiu em 83% nos indivíduos reatores ao teste tuberculínico que utilizaram isoniazida diariamente durante doze meses. Essa proteção foi constante depois de quatro anos de controle.⁽³¹⁾

O uso de isoniazida, diariamente, durante seis meses, em diferentes grupos de reatores e não reatores ao teste tuberculínico, foi avaliado através de diversos estudos, com resultados diferentes. No primeiro, realizado em Uganda, observou-se uma proteção de 68%.⁽³⁰⁾ No Quênia, a proteção foi inferior (40%; IC 95% 0,23 - 1,60).⁽³³⁾ A isoniazida durante seis meses, duas vezes por semana, foi avaliada na Zâmbia, observando-se uma baixa proteção (38%; IC 95% 0,38- 0,99). Entre os indivíduos tuberculino positivos, a proteção foi alta (70%), mas não estatisticamente significativa, devido ao número reduzido de pessoas nesse grupo.⁽³⁴⁾ Baixa proteção da isoniazida entre pessoas anérgicas também foi observada por Whalem *et al.*, em 1.997, e Gordin *et al.*, em 2.000.^(32,35)

Em meta-análise que considerou sete estudos, com 2.367 pessoas tratadas com isoniazida e 2.162 pessoas no grupo controle, observou-se RR de desenvolver tuberculose entre as pessoas tratadas de 0,58 (IC 95% 0,43-0,80), correspondendo a uma eficácia de 42%. O RR entre aqueles que apresentaram resposta positiva à tuberculina foi de 0,40 (IC 95% 0,24-0,65), e de 0,84 (IC 95% 0,54-1,30) naqueles com resposta negativa, correspondendo a uma eficácia de 60% e 16%, respectivamente. O RR estimado para a prevenção da ocorrência de óbito foi de 0,94 (IC 95% 0,83-1,07), correspondendo à proteção de 6%, de 0,79 (IC 95% 0,37-1,70) em indivíduos tuberculino-positivo, e de 1,0 (IC 95% 0,90-1,17) nos

tuberculino-negativos. Esse estudo concluiu que o uso de isoniazida, durante seis meses, em pessoas HIV positivas, reatoras ao teste tuberculínico, reduz a incidência de TB em 60%.⁽³⁶⁾

O efeito protetor da quimioprofilaxia com isoniazida sobre a incidência de doenças causadas por micobactérias em usuários de drogas intravenosas HIV positivos foi avaliado em regime de 24 meses de tratamento, nos EUA, sendo observada a diminuição do risco de tuberculose em 83% deles, com doses intermitentes duas vezes por semana.⁽³⁵⁾

Outras drogas para prevenção da tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV

Diversos ensaios clínicos controlados e randomizados foram realizados para avaliar a duração do tratamento e o efeito da associação de outras drogas à isoniazida. A associação de isoniazida e rifampicina, diariamente, durante três meses, promoveu uma proteção de 59%. Com o uso diário de três drogas associadas (isoniazida, rifampicina, pirazinamida), obteve-se uma proteção de 57%. Esses resultados foram similares aos obtidos com o uso de isoniazida isoladamente durante seis meses.^(5,32)

Utilizando-se esquemas de tratamento com duas drogas (isoniazida e rifampicina) e três drogas associadas (isoniazida, rifampicina e pirazinamida), duas vezes por semana, durante três meses, foram obtidos 59% de proteção com duas drogas e 57% com as três associadas. Esses resultados foram similares aos obtidos pelo uso de isoniazida, duas vezes por semana, durante seis meses.⁽³²⁾ Em esquema encurtado para três meses, com a associação de rifampicina e pirazinamida, obteve-se uma proteção de 42%, similar à conferida por isoniazida isolada, duas vezes por semana, por seis meses.⁽³⁴⁾ No Haiti, comparando-se dois meses de rifampicina e pirazinamida, com isoniazida duas vezes por semana, por seis meses, observou-se uma proteção similar aos doze meses de seguimento.⁽³⁸⁾ Um outro estudo conduzido nos EUA, Haiti, Brasil e México, avaliando em regime de dois meses o uso diário de rifampicina associada a pirazinamida, mostrou que a proteção contra a tuberculose foi equivalente à observada no caso do uso diário de isoniazida por doze meses.⁽³⁵⁾ Em Hong Kong, entre pacientes com silicose, o esquema de rifampicina, diariamente, por três meses, conferiu uma proteção

similar (90%) à conferida por seis meses de isoniazida (86%).⁽²⁶⁾

No Rio de Janeiro, em uma coorte de pacientes HIV positivos, reatores à tuberculina, avaliou-se a contribuição da quimioprofilaxia com isoniazida isolada (doze meses) para a sobrevida desses pacientes. Observou-se que a quimioprofilaxia esteve associada com a diminuição do risco de tuberculose, estimada por uma taxa anual de incidência de 2% entre aqueles que receberam tratamento e de 4,8% entre os do grupo placebo. Esses resultados sugerem que a quimioprofilaxia pode contribuir para o prolongamento da sobrevida de pacientes HIV positivos em populações de alta prevalência de TB.⁽³⁹⁾

Na Espanha, em ensaio clínico randomizado, com 133 pacientes, avaliou-se a adesão, a tolerância e a eficácia da quimioprofilaxia com isoniazida isolada (doze meses) e rifampicina associada a isoniazida (três meses), e observou-se que a incidência da tuberculose foi de 4,23 casos por 100 pessoas ao ano no primeiro grupo e de 2,08 no segundo grupo. O RR de desenvolver tuberculose com o esquema de rifampicina associada a isoniazida foi de 0,51 (IC 95% 0,09 – 2,08) quando comparado com o uso de isoniazida isoladamente.⁽⁴⁰⁾

Orienta-se a utilização do esquema sem pirazinamida entre indivíduos HIV positivos devido ao relato de severo dano hepático durante o uso diário de rifampicina e pirazinamida em HIV negativos. O tratamento da infecção latente em pessoas HIV positivas, expostas à infecção pelo bacilo resistente à isoniazida ou à rifampicina, deve levar em conta o risco relativo da exposição a bacilos resistentes, devendo cada situação ser avaliada conjuntamente com as autoridades locais de saúde.^(4,8)

Nos EUA, outras drogas vêm sendo adotadas, a exemplo da rifabutina, que tem sido utilizada para prevenir a disseminação da infecção por *Micobacterium avium*. Atualmente, os serviços nacionais de saúde desse país recomendam seu uso entre pessoas infectadas pelo HIV por um período de quatro meses, ou por dois meses em combinação com pirazinamida. No caso de resistência à isoniazida ou à rifampicina, a decisão quanto ao seu uso deve ser baseada no risco da exposição a bacilos resistentes, considerando cada caso individualmente. Pela sua interação com os

inibidores da protease e análogos da transcriptase reversa não nucleosídeos indica-se a diminuição da dose para a metade da usual (de 300mg para 150mg/dia). Pela possibilidade de resultar em resistência, a profilaxia com rifampicina não deve ser utilizada como tratamento preventivo de rotina.⁽⁸⁾

Efeitos tóxicos da isoniazida

Durante os primeiros estudos realizados com a isoniazida, não foram relatados efeitos adversos, como a hepatite.⁽⁹⁾ Em 1.972, publicou-se a primeira evidência da presença de efeitos adversos, tendo-se observado a elevação das transaminases e a ocorrência de hepatite letal, entre pessoas que receberam tratamento com isoniazida nos EUA. Durante a terapia, 19 indivíduos de 2.321 tratados (8,2casos/1.000pessoas/9meses) desenvolveram sinais clínicos de doença hepática e duas mortes foram atribuídas à medicação.⁽⁴¹⁾ Em ensaio clínico conduzido pelos serviços públicos de saúde dos EUA, observou-se que, dentre 13.831 pessoas que receberam isoniazida, a hepatite ocorreu em 1% dos casos, sendo a incidência maior entre aqueles com idade acima de 50 anos (2,3%). Dentre os fatores relacionados ao risco de desenvolver hepatite, além da idade, destacou-se o alcoolismo.⁽⁴²⁾ Em Hong Kong, entre 679 pacientes com silicose, o resultado foi similar: em 1% dos pacientes, foram relatados danos hepáticos. Dos 9 pacientes com lesão hepática, 4 foram submetidos ao esquema com isoniazida e 5 usaram placebo. Somente 1 paciente do esquema de isoniazida desenvolveu sintomas de hepatite.⁽²⁶⁾ Outros estudos relatam risco de hepatite de 2% a 10% associado ao uso de isoniazida, estimando-se que 5% a 10% dos casos terminam em morte. Recomenda-se a vigilância clínica e o uso cauteloso da quimioprofilaxia naqueles pacientes com uso freqüente de álcool, com lesão hepática ou renal pré-existente, ou que estejam simultaneamente recebendo outros medicamentos tóxicos para o fígado ou para o pâncreas.⁽⁴³⁾

Em estudo realizado na Espanha com pacientes HIV positivos, comparando-se dois esquemas de tratamento, isoniazida associada a rifampicina (H300mg/R600mg/dia, durante três meses) e isoniazida isoladamente (H300mg/dia, durante doze meses), observou-se que 41% dos pacientes medicados com isoniazida isoladamente

apresentaram sinais de hepatotoxicidade, o que ocorreu com apenas 18% daqueles que usaram as duas drogas associadas (RR 2,22; IC 95% 1,23 - 4,01).⁽³⁸⁾

O fato da população de estudo ser uma população com alto percentual de hepatopatia pelo vírus C podia ter influenciado nos altos níveis das transaminases. Porém, não houve diferenças significantes entre indivíduos portadores e não portadores de anticorpos para o vírus da Hepatite C ao relacionar a ocorrência de efeitos adversos e hepatotoxicidade com o esquema de tratamento recebido. O tempo de duração do tratamento associou-se ao aparecimento de efeitos tóxicos e não relacionou-se com o tipo de droga empregada.⁽⁴⁰⁾

Um estudo com 28.000 pessoas que apresentaram lesões fibróticas pulmonares e positivas ao teste tuberculínico, provenientes de 115 dispensários de diferentes países europeus, registrou ocorrência de hepatite em 0,5% das que receberam quimioprofilaxia com isoniazida por períodos de 12, 24 ou 52 semanas, e em 0,1% das que receberam placebo. O encurtamento da terapia reduz o risco de casos de hepatite em 1,6/1.000 pessoas submetidas ao esquema de seis meses, e em 2,7/1.000 pessoas submetidas a três meses de tratamento.⁽²²⁾ Kopanoff *et al.*, em 1.979,⁽⁴²⁾ relataram a ocorrência de 92 casos prováveis e 82 casos possíveis de hepatite entre 13.838 pessoas que utilizaram isoniazida. Salpenter *et al.*, em 1.997,⁽⁴⁴⁾ encontraram dois óbitos associados à isoniazida entre aproximadamente 200.000 pacientes tratados durante seis meses, concluindo que a ocorrência desse evento é baixa.

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Os diferentes estudos consultados demonstraram que a isoniazida continua sendo efetiva na prevenção da tuberculose tanto na população não infectada pelo HIV como nos indivíduos HIV positivos. Os resultados foram estatisticamente significantes e de relevância clínica.

O tempo de tratamento e a dose de isoniazida utilizada na maioria dos estudos foram seis a doze meses com 300 mg/dia ou 5 a 15 mg/kg/dia. A proteção tem-se mostrado similar em ambos os períodos de tratamento, sendo significativamente menor em esquemas com duração inferior a seis

meses, e não apresenta incremento significativo quando dura mais de doze meses. O esquema de doze meses deve ser recomendado naqueles grupos de muito alto risco.

O risco de aparecimento de efeitos tóxicos da isoniazida, principalmente a ocorrência de hepatite, apesar de importante, é menor que o benefício da utilização da quimioprofilaxia. A idade superior a 35 anos e o uso de álcool estão associados a um maior risco de desenvolver hepatite.

São necessários mais estudos que avaliem a efetividade destes e de outros esquemas diferentes dos que incluem a isoniazida nas populações de alto risco de desenvolver tuberculose.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Tuberculose Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília: MS; 2002.
2. American Thoracic Society. Preventive Treatment of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1971;104: 460-463.
3. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Respir Dis 1986;134:355-63.
4. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-74.
5. Ministério da Saúde. Manual Técnico para o Controle da Tuberculose. Departamento de Atenção Básica.. Brasília: MS;2002.
6. Center for disease control and prevention. Targeted Tuberculin Testing and treatment of Latent Tuberculosis Infection. Recommendations and reports. M.M.W.R 2000;49(RR-6):1-54.
7. British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. Thorax 2000;55:887-901.
8. Masur H, Kaplan JE, Holmes K. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons-2002. MMWR 2002;51(RR08);1-46
9. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contact. Am Rev Respir Dis 1962; 85: 490-510.
10. Comstock GW, Ferebee SH, Baum C. Isoniazid prophylaxis among alaskan eskimos: a progress report. Am Rev Respir Dis 1974;110:195-7.
11. Hsu KHK. Thirty years after isoniazid. JAMA 1984;251(10):1283-5.
12. SousaAO, Salem JI, Lee FK, Verçosa MC, Cruaud P, Bloom BR, et al. An epidemic of tuberculosis with a high rate of tuberculin anergy among a population previously unexposed to tuberculosis, the Yanomami Indians of the Brazilian Amazon. Proc Natl Acad Sci 1997;94:13227-32.
13. Escobar AL, Coimbra CEA, Camacho LA, Portela MC. Tuberculose em populações indígenas de Rondônia, Amazônia, Brasil. Cad. Saúde Pública 2001;17(2):285-8.
14. McKenna MT, McGray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986 to 1993. N Engl J Med 1995;332(16):1071-6.
15. British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998;53: 536-548.
16. Organización Panamericana de la Salud. El control de las enfermedades transmisibles. Publicación Científica nº 581 2001;1- .***
17. Comstock GW, Hammes LM, Pio A. Isoniazid prophylaxis in Alaskan boarding schools. Am Rev Respir Dis 1969;100(6):773-9.
18. Comstock GW, Baum C, Snider DEJ. Isoniazid prophylaxis among alaskan eskimos: a final report of the Bethel isoniazid studies. Am Rev Respir Dis 1979;119:827-31.
19. Ferebee SH, Mount FW, Murray FJ, Livesay VT. A controlled trial of isoniazid prophylaxis in mental institutions. Am Rev Respir Dis 1963;2:161-175.
20. Falk A, Fuchs GF. Prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis. Chest 1978;73:44-8.
21. Smieja M, Marchetti CA, Cook DJ, Smail FM.. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. The cochrane library 2003. Website: <http://cochranelibrary.com>
22. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. "Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull WHO 1982;60(4):555-64.
23. Grzybowski S, Ashley MJ, Pinkus G. Chemoprophylaxis in inactive tuberculosis: long-term evaluation of a Canadian trial. Can Med Assoc Journal 1976;114:607-11.
24. Lecoeur HF, Truffot-Pernot C, Grosset JH. Experimental short-course preventive therapy of tuberculosis with rifampin and pyrazinamide. Am Rev Respir Dis 1989;140:1189-93.
25. Dhillon J, Dickinson JM, Sole K, Mitchison DA.. Preventive chemotherapy of tuberculosis in Cornell model mice with combinations of rifampin, isoniazid and pyrazinamide. Antimicrob Agents Chemother 1996;40(3):552-5.
26. Hong-Kong Chestservice/Tuberculosis Research Centre, Madras British. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Am Rev Respir Dis 1992;145:36-41.
27. Cowie RL. Short course chemoprophylaxis with rifampicin, isoniazid and pyrazinamide for tuberculosis evaluated in goldminers with chronic silicosis: a double-blind placebo controlled trial. Int J Tuberc Lung Dis 1996;77:239-43.
28. Center for disease control and prevention. Adverse event data revised American Thoracic Society/CDC. Recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of Latent Tuberculosis Infection - United States, 2003. Recommendations and reports. M.M.W.R 2003;52(RR-31):735.
29. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Tuberculosis preventive therapy in HIV infected individuals; a joint statement of the IUATLD and GPA (WHO). Int J Tuberc Lung Dis 1994;75:96-8.

30. Center for disease control and prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: principles of therapy and revised recommendations. Recommendations and reports. M.M.W.R 1998;47(RR-20):1-51.
31. Pape JW, Jean SS, Jo JL, Hafner A, Jhonson WDJ. . Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1997;342:268-72.
32. Whalem CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al.. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Uganda adults infected with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337(12):801-8.
33. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, Chakaya JM, Morris JS, Githui WA, et al. . Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS* 1997;11:875-882.
34. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, Quigley M, Mwaba P, Nyirenda O, et al. . Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998;12:2447-57.
35. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, Garcia ML, Hafner R, et al. . Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. *JAMA* 2000;283(11):1445-50.
36. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, et al. . Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 1999;13:501-7.
37. Graham NM, Galai N, Nelson KE, Astemborski J, Bonds M, Rizzo R, et al. . Effect of isoniazid chemoprophylaxis on HIV-related mycobacterial disease. *Arch Intern Med* 1996;156(8):889-94.
38. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH, et al. . Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in Hiv-1 infection. *Lancet* 1998;351:786-92.
39. Pinho A M F, Santoro-Lopes G, Harrison LH, Mauro Schechter. . Chemoprophylaxis for tuberculosis and survival of HIV-infected patients in Brazil. *AIDS* 2001;15:2129-35.
40. Alfaro E M, Cuadra F, Solera J, Maciá MA, Geijo P, Sánchez Martínez PA, et al. . Evaluación de dos pautas de quimioprofilaxis tuberculosa en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clín Barcelona* 2000;115:161-5.
41. Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, Gregg MB. . Isoniazid-associated hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1972;106:357-65.
42. Kopanoff DE, Snider DEJ, Caras GJ. . Isoniazid related hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1979;117:991-1001.
43. Chuan-Fang J, Sable R. Isoniazid-induced acute hepatitis and acute pancreatitis ina patient during chemoprophylaxis. *Clin Gastroenter* 2002;35(1):100-1.
44. Salpenter SR, Sanders GD, Salpenter EE, Owens DK. Monitored isoniazid prophylaxis for low-risk tuberculin reactors older than 35 yr of age: a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *Ann. Intern. Med.* 1997;127:1051-61.