

## Efeitos adversos causados pelo novo esquema de tratamento da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil\*

Adverse effects of the new tuberculosis treatment regimen recommended by the Brazilian Ministry of Health

Ethel Leonor Noia Maciel, Letícia Molino Guidoni, Juliana Lopes Favero, David Jamil Hadad, Lucilia Pereira Molino, John L. Jonhson, Reynaldo Dietze

### Resumo

**Objetivo:** Determinar os principais efeitos adversos causados pelo esquema de tratamento da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde. **Métodos:** Estudo descritivo e prospectivo envolvendo 79 pacientes com tuberculose tratados no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, no município de Vitória, ES, entre 2003 e 2006. O regime de tratamento consistiu em isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol por quatro meses, seguido de rifampicina e isoniazida por dois meses. Durante o tratamento, os pacientes foram clinicamente avaliados todas as semanas e tinham uma visita médica mensal. **Resultados:** A incidência geral de efeitos adversos foi de 83,54%. O envolvimento articular/ósseo/muscular e o envolvimento cutâneo foram mais frequentes (24,94% e 22,09%, respectivamente). Os eventos adversos foram mais comuns no segundo mês de tratamento (41,59%). Não houve necessidade de modificação do esquema de tratamento. Apenas 1 paciente necessitou de medicação para amenizar os efeitos adversos. A taxa de cura foi de 100%. **Conclusões:** Apesar de alta, a incidência de efeitos adversos com o novo esquema de tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde não exigiu a modificação do esquema de tratamento, que foi eficaz.

**Descritores:** Resultado de tratamento; Tuberculose; Antituberculosos; Sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos.

### Abstract

**Objective:** To determine the principal adverse effects of the tuberculosis treatment regimen recommended by the Brazilian Ministry of Health. **Methods:** A prospective descriptive study involving 79 tuberculosis patients treated at the Clinical Research Center of the Cassiano Antonio Moraes University Hospital, in the city of Vitória, Brazil, between 2003 and 2006. The treatment regimen consisted of isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol for four months, followed by rifampicin and isoniazid for two months. During the treatment period, the patients were clinically evaluated every week and had a monthly medical visit. **Results:** The overall incidence of adverse effects was 83.54%. Articular/bone/muscle involvement was the most common, followed by skin involvement (24.94% and 22.09%, respectively). Adverse effects were more common in the second month of treatment (41.59%). Modification of the treatment regimen was unnecessary. One patient required concomitant medication to counter the adverse effects. The cure rate was 100%. **Conclusions:** The overall incidence of adverse effects related to the new treatment regimen recommended by the Brazilian Ministry of Health was high. However, none of those effects demanded a change in the regimen, which was effective in the patients evaluated.

**Keywords:** Treatment outcome; Tuberculosis; Antitubercular agents; Adverse drug reaction reporting systems.

\* Trabalho realizado no Núcleo de Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

Endereço para correspondência: Ethel Leonor Noia Maciel. Núcleo de Doenças Infecciosas/Centro de Ciências da Saúde/UFES, Avenida Marechal Campos, 1468, Maruípe, CEP 29040-091, Vitória, ES, Brasil.

Tel 55 27 3335-7210. E-mail: emaciel@ndi.ufes.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do *Tuberculosis Research Unit at Case Western Reserve University, com fundos do United States National Institutes of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health and Human Services*, (Contract No. NO1-AI95383 e HHSN266200700022C/NO1-AI-70022) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Estudo de Doenças Negligenciadas-410497/2006-1.

Letícia Molino Guidoni é bolsista de iniciação científica do CNPq.

Recebido para publicação em 20/9/2009. Aprovado, após revisão, em 9/12/2009.

## Introdução

Efeitos adversos causados pelos tuberculostáticos de primeira linha e que resultem na interrupção do tratamento têm sérias implicações para o controle da tuberculose. Esses efeitos podem ocasionar um aumento substancial dos custos do tratamento pela adição de visitas do paciente ao serviço de saúde, pelo aumento do número de exames complementares necessários para o diagnóstico desses efeitos ou ainda, em casos mais graves, pela necessidade de hospitalização do paciente.<sup>(1-3)</sup>

A ocorrência de fatores de risco, morbidade e mortalidade de efeitos adversos relacionados à isoniazida, particularmente sua hepatotoxicidade, está bem documentada na literatura,<sup>(4,5)</sup> assim como os efeitos adversos relacionados a rifampicina, pirazinamida e etambutol.<sup>(6-9)</sup>

No entanto, a maioria dos pacientes submetidos ao tratamento da tuberculose consegue finalizar o tratamento sem efeitos colaterais relevantes. Os fatores relacionados às reações adversas são diversos e, dentre os descritos na literatura, os maiores determinantes dessas reações são os seguintes: dose e horários de administração da medicação; idade; estado nutricional; alcoolismo; gravidez; condições da função hepática e renal; e coinfeção pelo HIV.<sup>(10)</sup>

De um modo geral, as principais reações adversas incluem as de natureza irritativa, alérgica e tóxica. A intolerância gastrointestinal ocorre pela ação irritativa dos medicamentos. As reações alérgicas podem ser brandas (urticária, *rash*, prurido, icterícia colestática) ou graves (choque anafilático, discrasias sanguíneas, vasculites, nefrite intersticial).<sup>(11)</sup>

No Brasil, há mais de 30 anos, utiliza-se o esquema combinado de três medicamentos – rifampicina+isoniazida+pirazinamida (RHZ) – para o tratamento da tuberculose, e os efeitos adversos desses medicamentos já foram demonstrados.<sup>(11)</sup> Recentemente, o Ministério da Saúde recomendou o tratamento com quatro drogas antituberculose – RHZ+etambutol (RHZE) – seguindo a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS).<sup>(12)</sup> No entanto, dados sobre a toxicidade dessa associação ainda não estão disponíveis em estudos brasileiros.

Na Universidade Federal do Espírito Santo, centro para ensaios clínicos da Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose, foi realizado um

estudo entre 2003 e 2006 para avaliar esquemas encurtados de tratamento. No estudo, foi adotado o tratamento, segundo as recomendações da OMS, com o esquema de quatro drogas por seis meses e acompanhamento semanal utilizando-se um instrumento para a avaliação de efeitos adversos.

Nesse contexto, o presente estudo teve por objetivo determinar os efeitos adversos ocorridos durante o tratamento da tuberculose com o esquema RHZE em pacientes acompanhados no Centro de Pesquisa Clínica (CPC) entre 2003 e 2006.

## Métodos

Trata-se de um estudo descritivo, de caráter prospectivo. Foi realizado no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, no setor do CPC, em Vitória, no estado do Espírito Santo. Participaram deste estudo os pacientes tratados no CPC que participaram do protocolo de pesquisa de tratamento da tuberculose intitulado: “Estudo prospectivo, multicêntrico, controlado, randomizado, para a avaliação de esquema encurtado do tratamento padrão da tuberculose de 6 meses para 4 meses, em pacientes HIV negativos, infectados com cepas sensíveis às drogas, sem doença cavitária e com cultura negativa no segundo mês de tratamento”.<sup>(13)</sup> Os dados foram analisados de acordo com as informações obtidas dos formulários de relatório de casos.

Nesse referido protocolo de pesquisa, foram selecionados para participar do estudo pacientes HIV negativos, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, com diagnóstico recente de tuberculose pulmonar não cavitária, baciloscopia positiva ou negativa e cultura de escarro positiva. Após o diagnóstico inicial, os pacientes iniciaram o tratamento diário com o esquema RHZE por dois meses, seguido do uso diário do esquema rifampicina+isoniazida (RH) por mais 4 meses (esquema 2RHZE/4RH). Pelo menos cinco das sete doses semanais foram administradas através de tratamento supervisionado.

As doses usuais foram as seguintes: rifampicina, 10 mg/kg ao dia (até o limite de 600 mg/dia); isoniazida, 5-10 mg/kg ao dia (até o limite de 300 mg/dia); etambutol, 15 mg/kg ao dia (até o limite de 1.200 mg/dia); e pirazinamida, 15-30 mg/kg ao dia (até o limite de 2 g/dia). Todos os pacientes receberam, durante

todo o tratamento, uma suplementação diária oral de piridoxina (50 mg) para prevenir neurotoxicidade relacionada à isoniazida.

No quarto mês de tratamento, os pacientes com cultura negativa de escarro no segundo mês foram randomizados para interromperem o tratamento (total de 4 meses de tratamento) ou continuaram por mais 2 meses com o esquema RH (total de 6 meses de tratamento). Todos os pacientes foram acompanhados por 30 meses.<sup>(13)</sup> Somente foram incluídos nesta pesquisa os pacientes que receberam tratamento da tuberculose por 6 meses entre 2003 e 2006.

Foi considerado como efeito adverso qualquer evento adverso associado a um medicamento. Só foram considerados como sinais e sintomas desses efeitos os achados que não constavam na avaliação inicial do paciente.

A análise radiológica foi considerada suspeita quando havia imagem sugestiva de tuberculose ativa conforme as definições do II Consenso Brasileiro de Tuberculose,<sup>(14)</sup> como opacidade heterogênea, cavidades, consolidações, padrão reticulonodular, nódulos, banda parenquimatosa, dentre outros.

Definimos doença cavitária da seguinte forma: espaço transparente, de pelo menos 1 cm de diâmetro, contendo ar no parênquima pulmonar, circundado por um infiltrado ou parede fibrótica de espessura maior que 1 mm. O diagnóstico diferencial foi feito com cistos pulmonares, que possuem paredes geralmente mais finas e lesões bem delimitadas. Os pesquisadores principais ou responsáveis foram treinados de forma que essa avaliação de doença cavitária fosse padronizada e monitorada no protocolo.<sup>(13)</sup>

Avaliações clínicas foram realizadas semanalmente pela enfermeira do estudo e mensalmente pelo médico, em dias agendados, durante todo o período em que o paciente esteve recebendo o tratamento específico. Havia uma ficha específica semanal para anotações criteriosas dos efeitos adversos apresentados durante todo o tratamento. Quaisquer efeitos observados eram imediatamente comunicados ao médico do estudo, e uma intervenção era instituída sempre que necessário.

Os dados laboratoriais (baciloscopia e cultura para micobactérias) foram obtidos diretamente no Laboratório de Micobacteriologia do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo.

As variáveis usadas para a análise dos dados foram: idade, gênero, escolaridade, queixa principal, baciloscopia, cultura, radiografia de tórax, BCG, efeitos adversos manifestados durante os 6 meses de tratamento, duração do efeito adverso, uso de medicação de suporte e desfecho do tratamento.

Todas as informações obtidas e contidas no instrumento de pesquisa deram origem a um banco de dados, que foi armazenado e analisado no programa Microsoft Excel. Posteriormente, os dados foram transferidos para o programa estatístico STATA, versão 9.0 (Stata Corp., College Station, TX, EUA), para os cálculos de frequência absoluta e relativa, média e desvio-padrão.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (número de processo: 25000.141501/2001-65).

## Resultados

O grupo total estudado foi de 79 pacientes que realizaram o tratamento para TB durante 6 meses. Do total, 66 pacientes (83,54%) apresentaram um ou mais efeitos adversos durante o tratamento. Na amostra, houve predominância do gênero masculino (59,49%). A distribuição do nível de escolaridade concentrou-se no

**Tabela 1** - Características sociodemográficas da população do estudo.

Características	n	%
Gênero		
Feminino	32	40,51
Masculino	47	59,49
Escolaridade		
Nenhuma	30	37,97
Fundamental	30	37,97
Médio	18	22,79
Superior	1	1,27
Idade, anos		
18-29	34	43,04
30-45	31	39,24
≥ 45	14	17,72
Município de residência		
Vitória	19	24,05
Serra	28	35,44
Vila Velha	11	13,92
Cariacica	17	21,53
Outros	4	5,06

**Tabela 2** - Distribuição dos pacientes do estudo segundo exames complementares.

Exames	n	%
Radiografia do tórax		
Suspeito	79	100
Normal	0	0
BCG		
Realizada	35	44,30
Não realizada	9	11,40
Desconhecido	35	44,30
Baciloscopia		
Positiva	61	77,21
Negativa	18	22,79
Cultura		
Positiva	79	100
Negativa	0	0

ensino fundamental ou nenhum ensino. Apenas 1 paciente (1,27%) apresentava ensino superior completo. A distribuição da faixa etária na população do estudo predominou entre 18 e 45 anos. Em relação ao município de residência, os pacientes tratados concentraram-se na região da grande Vitória, 28 deles (35,44%) provenientes do município de Serra (Tabela 1).

Em relação aos exames complementares, todos os pacientes apresentaram sorologia negativa para HIV, visto que esse era um critério de exclusão do estudo. Todos os pacientes tiveram resultados de suspeita de tuberculose na radiografia do tórax. Encontramos um grande número de pacientes que desconheciam seu estado vacinal sobre ao BCG (44,30%), e 9 (11,4%) não haviam recebido essa vacinação. Todos os pacientes realizaram exames laboratoriais de baciloscopia e cultura. A baciloscopia foi positiva em 61 pacientes (77,21%). Todos os

**Tabela 3** - Distribuição da ocorrência de efeitos adversos observados no tratamento da tuberculose com relação ao mês de início da sua ocorrência.

Início do efeito adverso	Efeitos adversos (n = 226)	Pacientes com efeitos adversos (n = 79)
1º mês, n (%)	46 (20,35)	21 (26,58)
2º mês, n (%)	94 (41,59)	50 (63,29)
3º mês, n (%)	34 (15,04)	21 (26,58)
4º mês, n (%)	26 (11,50)	19 (24,05)
5º mês, n (%)	11 (4,87)	10 (12,66)
6º mês, n (%)	15 (6,65)	11 (13,92)

pacientes apresentaram cultura de escarro positiva (Tabela 2).

Na Tabela 3 estão distribuídos os efeitos adversos de acordo com o mês do tratamento e o início dos sintomas. Foram 226 efeitos adversos que ocorreram durante os 6 meses de tratamento. Os pacientes em estudo manifestaram um ou mais efeitos adversos, que iniciaram em meses específicos durante o tratamento. O maior número de efeitos adversos ocorreu no segundo mês (41,59%) e o menor no quinto mês (4,87%). O segundo mês também foi o responsável por um maior número de pacientes (n = 50) apresentando algum efeito adverso.

Na Tabela 4 estão registrados todos os eventos adversos que estiveram presentes durante o tratamento, novos ou recorrentes. Do total de 421 tipos de eventos adversos, dor articular foi o mais relatado pelos pacientes, com uma ocorrência em 61 pacientes (14,48%), seguido de manifestações cutâneas em 36 (8,54%). Depressão e suores foram os efeitos que menos ocorreram durante o tratamento, em 1 paciente cada (0,23%).

Cerca de 5% dos efeitos foram classificados como não relacionados à toxicidade medicamentosa, mas sim relacionados à reconstituição da reposta imunológica à tuberculose, dentre eles, linfadenomegalia e adenopatia.

De acordo com a distribuição em relação aos sistemas do organismo, o grupo articular/ósseo/muscular foi o mais acometido, com 105 dos casos (24,94%), seguido do grupo cutâneo, com 93 (22,09%). Foram considerados como sintomas gerais os seguintes sintomas: insônia, disúria, sonolência, cefaleia, petéquias e/ou sangramentos, alopecia, mialgia, perda de apetite, tontura, anemia, febre, suores, fraqueza e depressão, que estiveram presentes em 92 casos (21,85%) durante o tratamento. Os eventos relacionados ao sistema ocular foram os que menos se manifestaram, com 22 casos (5,24%; Tabela 5).

Todos os pacientes receberam alta por cura. Não foi observada nenhuma mudança terapêutica devido aos efeitos adversos durante o tratamento. Apenas 10% dos pacientes precisaram de intervenção medicamentosa para o tratamento das reações adversas. Ressalta-se ainda que, no acompanhamento de 30 meses dos pacientes (24 meses após a finalização do tratamento), somente 1 paciente apresentou

**Tabela 4** – Distribuição dos tipos de efeitos adversos observados durante os seis meses de tratamento da tuberculose.

Tipos de efeitos adversos	n	%
Dor articular	61	14,48
Edema cutâneo e/ou irritação	36	8,54
Perda de memória	30	7,12
Acne	29	6,88
Prurido	28	6,65
Epigastralgia e/ou dor abdominal	23	5,46
Náuseas e/ou vômitos	21	4,98
Dor muscular	19	4,41
Cefaleia	15	3,55
Dor em membros	15	3,55
Dor torácica	12	2,74
Sonolência	11	2,69
Tosse/dor de garganta/presença de secreção	11	2,69
Roncos e/ou ruídos pulmonares	10	2,37
Fraqueza/dispneia	9	2,22
Irritação ocular	9	2,22
Diminuição da acuidade visual	9	2,22
Disúria	7	1,67
Edema articular e/ou ósseo	6	1,42
Hepatomegalia	6	1,42
Insônia	6	1,42
Petéquias e/ou sangramentos	6	1,42
Alopecia	5	1,18
Mialgia	5	1,18
Perda de apetite	5	1,18
Tontura	5	1,18
Adenopatia	4	0,94
Intolerância luminosa	4	0,94
Tremores	4	0,94
Anemia	2	0,47
Confusão e/ou desatenção	2	0,47
Febre	2	0,47
Linfadenomegalia	2	0,47
Depressão	1	0,23
Suores	1	0,23
Total	421	100

recidiva (taxa de recidiva = 1,26). Foram tomadas todas as providências de acordo com os critérios nacionais para a instituição de tratamento.<sup>(10)</sup>

## Discussão

Apesar dos medicamentos para o tratamento da tuberculose combaterem eficazmente o *Mycobacterium tuberculosis*, esses podem ocasionar efeitos adversos, seja pelo próprio

princípio ativo, seja pelos seus metabólitos. Os efeitos adversos, principalmente os mais graves, estão relacionados a uma maior taxa de abandono do tratamento,<sup>(15)</sup> uma vez que acarretam maior tempo de terapia e maior número de hospitalizações e de consultas ambulatoriais e domiciliares.<sup>(9)</sup>

A quimioterapia antituberculose com o esquema RHZE está associada com efeitos colaterais frequentes e de pouca significância clínica, assim como efeitos previsíveis e idiossincrásicos. Os efeitos adversos leves são geralmente controlados sintomaticamente; as reações graves exigem interrupção temporária ou permanente de uma ou mais drogas e o uso de outros agentes. Em nosso estudo, encontramos a maior frequência de efeitos durante o primeiro e o segundo mês de tratamento. Nossos resultados são similares aos reportados em outros estudos.<sup>(16-19)</sup> Em um estudo conduzido no Reino Unido, os efeitos mais importantes ocorreram durante o segundo mês de tratamento.<sup>(20)</sup> Em outro estudo realizado no Canadá, as reações adversas às drogas em pacientes tratados com esquema RHZ ou RHZE ocorreram com maior frequência na fase inicial do tratamento, e poucos ocorreram após 150 dias de tratamento.<sup>(21)</sup>

Os mecanismos responsáveis pela maior ocorrência durante a fase inicial do tratamento ainda não são bem compreendidos. A elevação das transaminases hepáticas ocorre em até 20% dos pacientes tratados com o esquema RHZE, geralmente durante o primeiro mês do tratamento.<sup>(7)</sup> A exposição a algumas drogas desencadeia respostas fisiológicas adaptativas, denominadas adaptação hepática.<sup>(22)</sup> Esse fenômeno pode envolver indução gênica, modulando a inflamação, a proliferação celular e o metabolismo da droga. A rifampicina pode induzir o metabolismo de muitas drogas. No entanto, o momento da ocorrência dos efeitos adversos durante o tratamento exige que estudos posteriores com esta finalidade sejam desenvolvidos.

Manifestações cutâneas variadas, dores articulares e intolerância gástrica são os efeitos adversos mais frequentemente descritos durante o tratamento com o esquema RHZ.<sup>(16,18)</sup> Nos pacientes de nossa pesquisa, os efeitos adversos cutâneos (edema, irritação, acne e prurido), articulares e gástricos (epigastralgia, dor abdominal, náuseas e vômitos) foram também os mais frequentes.

**Tabela 5** – Distribuição dos efeitos adversos observados no tratamento da tuberculose em grupos com relação aos sistemas do organismo.

Grupos	n	%
Articular/ósseo/muscular	105	24,94
Cutâneo	93	22,09
Sintomas gerais	92	21,85
Gastrointestinal	44	10,45
Torácico/respiratório	33	7,83
Neurológico	32	7,60
Ocular	22	5,24
Total	421	100

No presente estudo, não houve a necessidade de modificação do tratamento devido aos efeitos adversos. Em um estudo no qual se utilizou o esquema RHZ, houve a necessidade de modificação do tratamento em 3,7% dos pacientes devido, em grande parte, à hepatotoxicidade. Em uma análise retrospectiva de 519 pacientes que receberam tratamento em um hospital universitário na Alemanha, os autores observaram que a mudança de tratamento devido aos efeitos colaterais com o uso do esquema RHZ foi necessária em 23% dos pacientes.<sup>(18,23)</sup>

Recentemente, foi publicada uma comparação entre o regime de quatro drogas combinadas e em formulações simples, ou seja, comprimidos ou cápsulas separadas, em relação aos efeitos adversos e à aceitação pelo paciente. O estudo conclui que, em relação aos efeitos adversos, não houve diferenças entre as duas formulações, mas a aceitação das drogas combinadas foi superior à de formulação simples.<sup>(24)</sup>

Os resultados do nosso estudo demonstram que as medicações usadas para o tratamento da tuberculose com o esquema RHZE, utilizando uma formulação de isoniazida e rifampicina combinadas e etambutol e pirazinamida em comprimidos simples, causam muitos efeitos adversos e que, apesar da maioria dos efeitos surgirem nos primeiros dois meses, esses ocorrem durante todo o período de tratamento e devem ser monitorados pelo serviço de saúde. Ressaltamos ainda que alguns pacientes neste estudo receberam uma dose de medicamento superior à recomendada pelo Ministério da Saúde Brasileiro no novo esquema de tratamento da tuberculose. Apesar disso, poucos foram os efeitos que necessitaram de interrupção do tratamento. Esses achados podem

colaborar com a instituição da nova estratégia do Ministério da Saúde na adoção dos quatro medicamentos (esquema RHZE) para o controle da tuberculose.

## Referências

1. Lee AM, Mennone JZ, Jones RC, Paul WS. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection: experience from three public health tuberculosis clinics. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(11):995-1000.
2. Durand F, Bernuau J, Pessayre D, Samuel D, Belaiche J, Degott C, et al. Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. *Hepatology.* 1995;21(4):929-32.
3. Oliveira HB, Moreira Filho DC. Treatment abandonment and tuberculosis recurrence: aspects of previous episodes, Brazil, 1993-1994 [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica.* 2000;34(5):437-43.
4. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis.* 1978;117(6):991-1001.
5. Franks AL, Binkin NJ, Snider DE Jr, Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Public Health Rep.* 1989;104(2):151-5.
6. van den Brande P, van Steenberghe W, Vervoort G, Demedts M. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(5 Pt 1):1705-8.
7. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest.* 1991;99(2):465-71.
8. Leibold JE. The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. *Ann N Y Acad Sci.* 1966;135(2):904-9.
9. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(11):1472-7.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual técnico para o controle da tuberculose. Cadernos de atenção básica, no 6. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica; 2002.
11. Bisaglia JB. Atualização terapêutica em tuberculose: principais efeitos adversos dos fármacos. *Bol Pneumol Sanit.* 2003;11(2):53-9.
12. Portal da Saúde. [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [updated 2009 June 16; cited 2009 June 28]. Brasil recebe 1º lote do novo tratamento para tuberculose. Available from: [http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id\\_area=124&CO\\_NOTICIA=10602](http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=10602)
13. Johnson JL, Hadad DJ, Dietze R, Maciel EL, Sewali B, Gitta P, et al. Shortening treatment in adults with noncavitary tuberculosis and 2-month culture conversion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(6):558-63.

14. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de Tuberculose. Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. J Bras Pneumol. 2004;30(Suppl 1):S5-S56.
15. Salles CL, Conde MB, Hofer C, Cunha AJ, Caçada AL, Menezes DF, et al. Defaulting from anti-tuberculosis treatment in a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(3):318-22.
16. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Tuberculose. J Pneumol. 1997;23(6):281-342.
17. Gonzalez Montaner LJ, Dambrosi A, Manassero M, Dambrosi VM. Adverse effects of antituberculosis drugs causing changes in treatment. Tubercle. 1982;63(4):291-4.
18. Vieira DE, Gomes M. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil. J Bras Pneumol. 2008;34(12):1049-55.
19. Patel AM, McKeon J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculosis drugs. Drug Saf. 1995;12(1):1-25.
20. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Schwenk A, Holmes W, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. Thorax. 2006;61(9):791-4.
21. Marra F, Marra CA, Bruchet N, Richardson K, Moadebi S, Elwood RK, et al. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(8):868-75.
22. Williams GM, Iatropoulos MJ. Alteration of liver cell function and proliferation: differentiation between adaptation and toxicity. Toxicol Pathol. 2002;30(1):41-53.
23. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. Eur Respir J. 1996;9(10):2026-30.
24. Bartacek A, Schütt D, Panosch B, Borek M; Rimstar 4-FDC Study Group. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(6):760-6.

## ***Sobre os autores***

---

### ***Ethel Leonor Noia Maciel***

Professora Adjunta de Epidemiologia. Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

### ***Letícia Molino Guidoni***

Enfermeira Estagiária. Núcleo de Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

### ***Juliana Lopes Favero***

Gerente de Dados. Núcleo de Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

### ***David Jamil Hadad***

Coordenador Clínico. Núcleo de Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

### ***Lucília Pereira Molino***

Médica. Centro de Pesquisa Clínica. Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Vitória (ES) Brasil.

### ***John L. Jonhson***

Coordenador de Ensaios Clínicos. *Tuberculosis Research Unit, Department of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine and University Hospital Case Medical Center*, Cleveland (OH) EUA.

### ***Reynaldo Dietze***

Diretor. Núcleo de Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.