



## Injúria hepática associada a drogas antituberculose e a importância das drogas hepatoprotetoras

Liver injury associated with antituberculosis drugs and the importance of hepatoprotective drugs

Lesión hepática asociada a fármacos antituberculosos y la importancia de los fármacos hepatoprotectores

Andressa Borges da Cunha Andrade<sup>1</sup>, Jonh Eisenhoer Batista Alacrino Filho<sup>1</sup>, Ana Carolina Knaip Leite<sup>1</sup>, Isabella Nascentes Tanizaki Coelho<sup>1</sup>, Luisa Leite Moreira<sup>1</sup>, Victor Rocha Rodrigues da Silva<sup>1</sup>, Adriana Rodrigues Ferraz<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar os efeitos dos principais fármacos utilizados no tratamento de tuberculose, bem como sua relação com o desenvolvimento de injúria hepática em pacientes que realizam uso combinado desses medicamentos, além de avaliar a eficácia de estratégias quimiopreventivas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa que analisou produções científica das bases de dados da National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), foram aplicados critérios de inclusão e exclusão para a análise dos resultados e discussão. **Resultados:** Drogas antituberculose, principalmente Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida, possuem potencial hepatotóxico importante que apresentam caráter laboratorial e clínico prejudiciais e portanto, aumentam a taxa de desistência do tratamento da tuberculose, no entanto, drogas hepatoprotetoras já se mostram relevantes para serem utilizadas em terapia complementar às drogas antituberculosas pois auxiliam na redução de sintomas e complicações, reduzindo taxa de desistência e melhorando qualidade de vida dos pacientes. **Considerações finais:** É clara a necessidade de adicionar medicamentos ao esquema RHZE que são hepatoprotetores, principalmente biciclol, silimarina e a N-acetilcisteína.

**Palavras-chave:** Antituberculosos, Hepatite, Quimioprevenção, Qualidade de vida.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the effects of the main drugs used in the treatment of tuberculosis, as well as their relationship with the development of liver injury in patients who use these drugs in combination, in addition to evaluating the effectiveness of chemopreventive strategies. **Methods:** This is a integrative review that analyzed scientific productions from the National Library of Medicine (PubMed) and Virtual Health Library (BVS) databases. Inclusion and exclusion criteria were applied for the analysis of results and discussion. **Results:** Antituberculosis drugs, mainly Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide, have important hepatotoxic potential that have a harmful laboratory and clinical character and therefore increase the dropout rate of tuberculosis treatment, however, hepatoprotective drugs are already relevant to be used in therapy complementary to antituberculous drugs as they help in the reduction of symptoms and complications, reducing the dropout rate and improving patients' quality of life. **Final considerations:** There is a clear need to add drugs to the RHZE regimen that are hepatoprotective, mainly bicyclol, silymarin and N-acetylcysteine.

**Keywords:** Antitubercular agents, Hepatitis, Chemoprevention, Quality of life.

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar los efectos de los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis, así como su relación con el desarrollo de daño hepático en pacientes que utilizan estos fármacos en combinación, además de evaluar la efectividad de las estrategias quimiopreventivas. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora que analizó las producciones científicas de las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed) y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para el análisis de resultados y discusión. **Resultados:** Los medicamentos antituberculosos, principalmente Rifampicina, Isoniazida y Pirazinamida, tienen un potencial hepatotóxico importante que tiene un carácter clínico y de laboratorio nocivo y por lo tanto aumenta la tasa de abandono del tratamiento de la tuberculosis, sin embargo, los medicamentos hepatoprotectores ya son relevantes para ser utilizados en la terapia complementaria a los medicamentos antituberculosos. ya que ayudan en la reducción de síntomas y complicaciones, reduciendo la tasa de abandono y mejorando la calidad de vida de los pacientes. **Consideraciones finales:** Existe una clara necesidad de agregar al régimen RHZE fármacos que sean hepatoprotectores, principalmente biciclol, silimarina y N-acetilcisteína.

**Palabras clave:** Antituberculosos, Hepatitis, Quimiopreención, Calidad de vida.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa milenar causada pela bactéria *M. tuberculosis*, popularmente conhecida como bacilo de Koch. Aproximadamente 9.4 milhões de pessoas desenvolvem TB anualmente ao redor do mundo, sendo em torno de 2 milhões a mortalidade estimada para o mesmo período (ZUBERI BF, et al., 2014). No ano de 2020, o Brasil registrou 66.819 novos casos de TB e ficou entre os 22 países com maior incidência de TB no mundo, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (MACIEL ELN, et al., 2020). Com o progresso da farmacologia, houve uma notável revolução no tratamento dessa patologia, uma vez que as drogas antituberculose promovem a recuperação do paciente, além de minimizar a possibilidade de transmissão do bacilo para indivíduos saudáveis (SOTGIU G, et al., 2016).

A primeira linha de tratamento abrange o uso de quatro medicamentos principais: Rifampicina (R), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z) e Etambutol (E) (TAO L, et al., 2019). Dessa maneira, o esquema terapêutico é adequado caso o fármaco desempenhe o efeito desejado, bem como o mínimo de reações adversas possíveis para o paciente. No entanto, a injúria hepática é um efeito adverso frequentemente associado a pacientes submetidos ao esquema de terapia antituberculose por uso prolongado (CHEN Y, et al., 2018).

Apesar da causa de injúria hepática induzida por drogas ainda permanecer obscura, pesquisas identificaram alguns fatores de risco, sendo mais prevalente em pacientes do sexo feminino, na senilidade, uso crônico de álcool, desnutrição, níveis anormais de transaminase basal, doença extensa na radiografia, hepatopatia crônica, coinfeção com o vírus da hepatite B, hepatite C e do HIV (HORITA N, et al., 2013). Concomitante aos fatores de risco, a probabilidade de ocorrência de lesão hepática é aumentada quando os quatro medicamentos da linha de tratamento são administrados em combinação. A taxa de incidência de hepatotoxicidade referente à isoniazida é de 1,6%, isoladamente, aumentando para 2,6% quando associada à rifampicina. A dose de pirazinamida está diretamente relacionada ao seu potencial hepatotóxico. O etambutol é incluso ao tratamento durante os primeiros dois meses com o intuito de aprimorar a eficiência do tratamento, reduzindo seu período e promovendo um melhor prognóstico (LUANGCHOSIRI C, et al., 2015).

A hepatotoxicidade desses medicamentos varia desde a elevação assintomática das enzimas hepáticas até a insuficiência hepática fulminante. Náuseas e vômitos foram os efeitos adversos mais frequentes, além de dor, distensão abdominal e anorexia. Outros fenômenos reportados foram: rash, exantema, vertigem e prurido (HASANAIN AFA, et al., 2017).

Uma das hipóteses do mecanismo de injúria hepática se dá por alterações do sistema imunológico ou por resultar diretamente em morte celular. O diagnóstico de injúria hepática é de exclusão, os sintomas iniciais surgem semanas após a introdução da terapia antituberculose, havendo resolução do quadro ao cessar o uso da medicação. A confirmação do diagnóstico ocorre após o agravamento das enzimas hepáticas seguida da reintrodução dessas drogas (ZUBERI BF, et al., 2014).

Apesar dos efeitos prejudiciais da administração das drogas, elas ainda se fazem necessárias para tratamento da patologia, no entanto, alguns medicamentos e fitoterápicos já surgiram com o propósito de

proteger o fígado destas alterações quando feitos em conjunto com os antituberculosos (CHEN Y, et al., 2018) (MADDAHI SZ, et al., 2022).

O objetivo deste artigo foi avaliar os efeitos dos principais fármacos utilizados no tratamento de tuberculose, bem como sua relação com o desenvolvimento de injúria hepática em pacientes que realizam uso combinado desses medicamentos, além de avaliar a eficácia de estratégias quimiopreventivas.

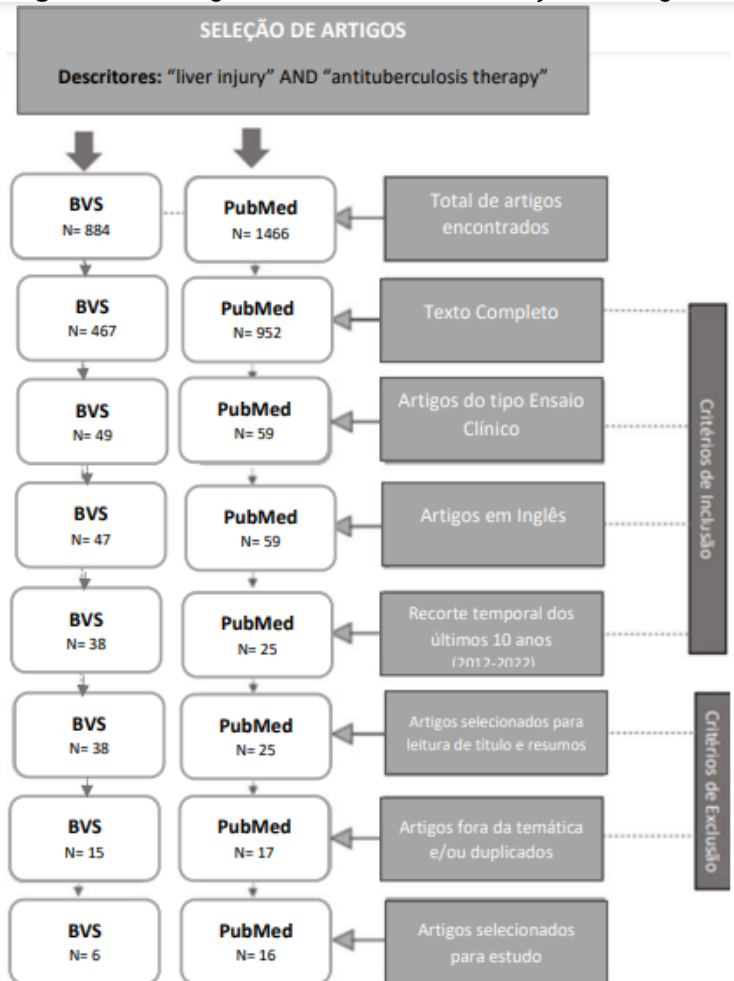
**MÉTODOS**

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Para tanto foi realizada uma análise das produções científicas veiculadas em periódicos indexados nos bancos de dados do United States National Library of Medicine (PubMed) e da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores utilizados foram: “liver injury”, “antituberculosis therapy” com a utilização do operador booleano AND entre eles.

Quanto à elegibilidade das pesquisas, foram utilizados como critérios de inclusão: recorte temporal dos últimos 10 anos (2012-2022), texto completo, com o idioma inglês e do tipo ensaio clínico, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e como critérios de exclusão: artigos que não abordavam diretamente a proposta em questão, que não atendiam aos critérios de inclusão e artigos duplicados. Diante da aplicação dos critérios de seleção, rastream-se um total de 54 artigos, nas duas bases de dados, dos quais, após leitura e seleção manual, resultaram em 22 periódicos para análise.

A partir disso, foram feitas leituras minuciosas e atentas para a coleta de dados. Todo processo de seleção foi sintetizado, por meio da construção de um fluxograma, apresentado na **Figura 1**.

**Figura 1 – Fluxograma do Processo de seleção de artigos.**



Fonte: Andrade ABC, et al., 2023.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tuberculose é considerada um dos grandes desafios de saúde pública mundial e uma das principais causas de mortalidade no mundo (TAO L, et al., 2019). Sabe-se que a terapia de primeira linha preconizada para essa doença envolve 4 tipos de medicamentos: Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol (CHEN Y, et al., 2018; TAO L, et al., 2019; SINGH AK, et al., 2020; AZUMA J, et al., 2013).

Apesar das benesses geradas pela terapia com as medicações antituberculose (anti-TB), reações adversas indesejadas são notificadas, bem como distúrbios gastrintestinais, reações alérgicas, distúrbios neurológicos, dentre outras (WU S, et al., 2016). No entanto, uma das mais frequentes e que possuem um potencial nocivo maior é a injúria hepática, efeito comum dos 3 primeiros medicamentos supracitados (SINGH AK, et al., 2020), acarretando prejuízos ao tratamento em questão, ao passo que geram mudanças do regime terapêutico para uma terapia de segunda linha menos eficaz, abandono do tratamento, resistência e até mesmo óbito desses pacientes (LUANGCHOSIRI C, et al., 2015; XIONG KE, et al., 2021; MADDAHI SZ, et al., 2022).

A hepatotoxicidade, por sua vez, é notificada em média após 2 meses do início da terapia anti-TB e se dá de formas variadas dentre os trabalhos (TEDLA Z, et al., 2015; CHEN R, et al., 2015; XIONG KE, et al., 2021). Desde a elevação do nível sérico das enzimas hepáticas, de forma assintomática, de AST (aspartato aminotransferase) ou ALT (alanina aminotransferase) superior a três ou cinco vezes o limite superior de normalidade (LSN), até pela forma sintomática de hepatotoxicidade, que se traduz na clínica de perda de apetite, anorexia, náuseas, vômitos, icterícia, fadiga, dor abdominal no quadrante superior direito, alteração da coloração da urina, erupção cutânea ou até mesmo casos que já evoluem para insuficiência hepática fulminante e óbito (HORITA N, et al., 2013; CHEN Y, et al., 2018; ZHANG S, et al., 2016; GRAY EL e GOLDBERG HF, 2016; HATAMKHANI S, et al., 2014). Fatores de risco foram encontrados para tal, eles são: sexo feminino, idade avançada, infecção pelo HIV, pelo vírus da hepatite B ou C, ingestão de álcool ou outros fármacos hepatotóxicos de forma crônica, diminuição da atividade de vida diária normal, além de fatores genéticos que também têm sido descobertos por oferecer maior suscetibilidade ao risco (BLIVEN-SIZEMORE EE, et al., 2015; NAIDOO K, et al., 2020; ZUBERI BF, et al., 2014; HASANAIN AFA, et al., 2017; HATAMKHANI S, et al., 2014; WU S, et al., 2016; NGONGONDO M, et al., 2018).

A hepatotoxicidade induzida por medicamentos anti-TB (ATDH), consiste em um processo patológico responsável por causar prejuízos tóxicos às células do fígado por medicamentos e produtos dessas drogas, ou até mesmo por uma reação alérgica hepática que pode ocorrer em qualquer parcela da população (CHEN Y, et al., 2018). O mecanismo hepatotóxico exato ainda é obscuro (HATAMKHANI S, et al., 2014), mas estudos sugerem que as drogas anti-TB causam ATDH, principalmente, devido à formação em excesso de radicais livres (MADDAHI SZ, et al., 2022). A Isoniazida, droga chave do processo terapêutico, está relacionada a uma das maiores apresentações de insuficiência hepática, levando a uma hepatotoxicidade por meio de uma reação imunomediada ou autoimune. A Rifampicina, por sua vez, é responsável por promover a geração de metabólitos reativos tóxicos de isoniazida, potencializando esse dano hepático. Por último, em relação a injúria hepática produzida pela Pirazinamida, sabe-se que essa é dose-dependente, podendo inibir a desidrogenação da produção de radicais livres e com isso levar ao agravo hepático por induzir a peroxidação lipídica, culminando na morte de células hepáticas (CHEN Y, et al., 2018).

Em busca de uma maneira de tentar reduzir os efeitos adversos nocivos causados pela terapia anti-TB, tendo em vista tamanha necessidade de aumentar a adesão dos pacientes ao esquema terapêutico de primeira linha, a fim de acarretar melhorias na qualidade de vida e redução da morbimortalidade, muitos estudos buscaram alternativas para mitigar tal problemática. A maior parte dos mecanismos hepatoprotetores baseia-se no princípio de serem produtos com ação antioxidante (HATAMKHANI S, et al., 2014). O mecanismo destes, resumem-se na proteção das células dos efeitos destrutivos dos radicais livres, impedindo a extensão das reações de cadeia de oxidação pela transferência dos átomos de hidrogênio para os radicais livres. Os compostos fenólicos, por sua vez, têm exercido grande relevância em questão (MADDAHI SZ, et al., 2022). Dentre os hepatoprotetores testados, destacamos: biclicol, silibinina, glicirrizinato de diamônio, silimarina, N-acetilcisteína, probiótico *Lactobacillus casei*, xarope de *jujuba* e carnitina, sendo que alguns deles apresentaram bons resultados e outros nem tanto, dados detalhados no **Quadro 1**.

**Quadro 1** – Principais hepatoprotetores evidenciados na literatura.

Autor/Ano	Objetivo	Amostra	Efeito	Resultados	Efeitos Adversos	Limitações do estudo
MADDAHI SZ, et al. (2022)	Demonstrar a eficácia do xarope de jujuba como hepatoprotetor por lesões induzidas por drogas anti-TB.	82 pacientes foram elegidos para o estudo, completando este apenas 8 do grupo jujuba e 9 do grupo placebo.	Positivo	Não foi observado níveis aumentados de enzimas hepáticas no grupo da jujuba, a diferença do placebo foi significativa apenas para a enzima AST. Acredita-se que o efeito hepatoprotetor da planta dá-se pelos compostos fenólicos presentes nela.	Foi notado ainda melhora significativa da tosse e em casos de constipação.	Necessário novos estudos com amostra maior.
HATAMKHANI S, et al. (2014)	Avaliação dos possíveis benefícios da Carnitina oral contra ATDH	54 pacientes no grupo da carnitina e 62 do grupo placebo.	Positivo	A ingestão oral de 2000mg de L-carnitina oral, durante 4 semanas, mostrou resultados significativos na redução de ATDH.	Odor corporal e urinário; alterações gastrointestinais; prurido ou irritações na pele.	É necessário novos estudos com diferentes tamanho de amostra, doses e tempo.
ZHANG S, et al. (2016)	Avaliar os efeitos da Silimarina como hepatoprotetor em ATDH.	183 pacientes no grupo experimento e 187 no grupo controle.	Negativo	Não houve diferença do risco de desenvolver injúria hepática entre os grupos experimento e controle.	Aumento do potencial de dano hepático pelo hepatoprotetor.	Ausência de observação tardia; houve um desequilíbrio de idade entre os grupos houve um possível viés de informação, além de ter usado vitamina C ao invés de placebo.
XIONG KE, et al. (2021)	Avaliar os efeitos do <i>Lactobacillus casei</i> frente a ATDH.	105 pacientes no grupo controle, 106 no grupo de baixa dose e 114 no grupo de alta dose.	Positivo	A suplementação reduziu significativamente as enzimas relacionadas a colestase.	Não consta.	Alívio nos efeitos adversos do tratamento anti-TB, bem como vômito, perda de apetite e etc.

Autor/Ano	Objetivo	Amostra	Efeito	Resultados	Efeitos Adversos	Limitações do estudo
CHEN Y, et al. (2018)	Avaliar a normalização da função hepática em pacientes com injúria hepática associada a infecção por tuberculose (DILI-Anti-TB).	73 pacientes envolvendo 3 centros de saúde da China. Desses, 35 tiveram que interromper os medicamentos antituberculose, sendo desconsiderados do estudo.	Positivo	(BICICLOL) 83,6% dos pacientes considerados no estudo tiveram a taxa de função hepática normalizada.	Reação leve de erupção cutânea e tontura em cinco pacientes; reação moderada de erupção cutânea foi relatada em 1 paciente; nenhum com reação grave.	Tamanho da amostra
CHEN Y, et al. (2018)	Avaliar a normalização da função hepática em pacientes com injúria hepática associada a infecção por tuberculose (DILI-Anti-TB).	71 pacientes envolvendo 3 centros de saúde da China. Desses, 38 tiveram que interromper os medicamentos antituberculose, sendo desconsiderados do estudo.	Positivo	(GLICIRRIZINATO DE DIAMÔNIO) 66,2% dos pacientes considerados no estudo tiveram a taxa de função hepática normalizada.	Reação leve com edema, prurido cutâneo e xerostomia em 5 pacientes; reação moderada com distensão abdominal em 1 e nenhum apresentou reação grave.	Tamanho da amostra
CHEN Y, et al. (2018)	Avaliar a normalização da função hepática com injúria hepática associada a infecção por tuberculose (DILI-Anti-TB).	72 pacientes envolvendo 3 centros de saúde da China. Desses, 34 tiveram que interromper os medicamentos antituberculose, sendo desconsiderados do estudo.	Positivo	(SILIBININA) 61,1% dos pacientes considerados no estudo tiveram a taxa de função hepática normalizada.	Reação leve com anorexia e náusea em 5 pacientes; reação moderada com “enjoo” em 1 e nenhum apresentou reação grave.	Tamanho da amostra

Autor/Ano	Objetivo	Amostra	Efeito	Resultados	Efeitos Adversos	Limitações do estudo
TAO L, et al. (2018)	Avaliar a eficácia da silimarina no tratamento da DILI Anti-TB.	Um total de 585 e 613 pacientes foram tratados aleatoriamente com silimarina e placebo, respectivamente.	Positivo a curto prazo	O estudo sugere que a silimarina reduz a lesão hepática induzida por drogas antituberculose (DILI Anti-TB) no tratamento a curto prazo (semanas 2 a 4), mas que é ineficaz no tratamento a longo prazo (a partir da semana 8).	No geral foi bem tolerado pelos pacientes, sendo náusea e vômito o efeito adversos mais frequentemente relatado.	Ineficaz na terapia a longo prazo
MOOSA MS, et al. (2021)	Avaliar a eficácia da N-Acetilcisteína (NAC) no tratamento da DILI Anti-TB.	Um total de 53 e 49 pacientes foram tratados aleatoriamente com N-acetilcisteína e placebo, respectivamente	Negativo	A pesquisa sugere que não houve diferença significativa entre os pacientes que utilizaram N-acetilcisteína e os pacientes placebo, no entanto, o tempo internação-casa foi 9 dias menor nos pacientes que fizeram o uso de NAC.	Dos pacientes em uso de NAC, 13 tiveram efeitos adversos. Desses efeitos, 9 foi náuseas e vômitos, 1 prurido, 1 irritação na pele, 1 anafilaxia e 1 dor no local.	Tamanho da amostra

Fonte: Andrade ABC, et al., 2023.

O primeiro em destaque é o biciclol, que possui ação anti-inflamatória e hepatoprotetora em vários experimentos envolvendo injúrias hepáticas. Seu mecanismo de ação consiste em aumento dos fatores anti-inflamatórios, eliminação de radicais livres, resistência a peroxidação lipídica, proteção de membranas biológicas e função mitocondrial (CHEN Y, et al., 2018; CHU NH, et al., 2015). Com isso, a adição do biciclol pode ser benéfica no sentido de aumentar a adesão do paciente e garantir o bom andamento da terapia de primeira linha. Porém, mais estudos deveriam ser realizados para comprovar significativamente o sucesso desta terapêutica preventiva. Em segundo plano, destacamos o glicirrizinato de diamônio, que de acordo com estudos apresenta proteção contra injúrias do fígado promovidas pela rifampicina e isoniazida. A silibinina, por sua vez, é um fármaco detentor de múltiplas ações, dentre elas destacam-se: resistência à peroxidação lipídica, eliminação de radicais livres, estabilização da membrana celular e regeneração dos hepatócitos. Diante disso, sabe-se que essa droga pode ser eficaz na prevenção da DILI-AntiTB (CHEN Y, et al., 2018).

Além disso, ainda temos a silimarina e a N-acetilcisteína (TAO L, et al., 2019; MOOSA MS, et al., 2021). A silimarina manifesta proteção hepática por meio de uma cascata: primeiro ela promove a eliminação de radicais, com isso consegue inibir a peroxidação lipídica e por fim restabelecer a função das enzimas do fígado, gerando estabilização da membrana e prevenção da injúria hepática metabólica tóxica. No entanto, esses efeitos foram observados apenas em animais por meio de estudos em ensaios in vitro e durante 4 semanas de tratamento, sendo ineficaz na terapêutica de 8 semanas (ZHANG S, et al., 2016). Isso provou que essa droga não tem efeito significativo no tratamento longo da tuberculose, apenas na terapia a curto prazo (TAO L, et al., 2019). Já a N-acetilcisteína (NAC) demonstrou pouca eficácia no tratamento de indivíduos com DILI-Anti TB. Entretanto, foi observado que o tempo médio de internação-alta foi 9 dias mais curtos nos pacientes que utilizaram NAC (MOOSA MS, et al., 2021).

Há ainda a planta *Ziziphus Jujuba* da família Rhamnaceae, que também tem sido alvo de estudos, sendo sua principal ação a atividade antioxidante, em virtude dos componentes ativos da planta, bem como: vitamina C, fenólicos, flavonoides e etc, além das propriedades imunoestimulantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias configurando hepatoproteção, assim como, melhoras nos sintomas gastrointestinais. A carnitina, por sua vez, tem se mostrado relevante na prevenção de ATDH em pacientes com tuberculose, diante também da sua capacidade antioxidante, na forma de tratamento complementar com drogas anti-TB (MADDAHI SZ, et al., 2022).

O uso de probióticos ainda é pouco investigado em relação diretamente às lesões hepáticas induzidas por drogas, porém já são encontradas em pesquisas retrógradas seus efeitos benéficos na melhoria da sintomatologia gastrointestinal, como náusea, vômito, sintomatologias essas que já se enquadram na clínica de injúria hepática. Um dos estudos encontrou pontos positivos no uso prolongado de *L. casei* mostrando efeito protetor frente aos índices hepáticos relacionados à colestase, durante a terapia anti-TB. Isso pode se dar ao fato do *L. casei* ser responsável pela redução significativa do LPS plasmático (endotoxina bacteriana que configura risco para colestase), da melhora da barreira intestinal e da modulação da microbiota intestinal, reduzindo um estado pró-inflamatório hepático (XIONG KE, et al., 2021).

Estudos analisam ainda a associação de polimorfismos de genes transportadores e o desenvolvimento de ATDH em uma população específica. Pesquisas direcionadas a população chinesa evidenciou relevância do gene SLCO1B1, tendo os haplótipos SLCO1B1\*5 e SLCO1B1\*15 com evidência de associação ao comprometimento da captação hepática e elevação plasmática dos substratos OATP1B1 (CHEN R, et al., 2015).

A rifampicina tem sua atividade de transporte mediada pelo substrato OATP1B1 o qual pode induzir a expressão de RNA mensageiros nos hepatócitos fazendo com que haja um aumento na retenção do substrato intracelular. O estudo mostra que os polimorfismos em SLCO1B1 podem afetar a atividade de transporte de OATP1B1 e o grau com que este é induzido pela rifampicina. Isso leva ao prejuízo do transporte de muitos substratos, fazendo com que haja acúmulo do fármaco e metabolitos tóxicos que podem contribuir para uma injúria hepática. Em contrapartida, não foi identificado polimorfismo em SLC10A1 e UGT2B7-372G em associação com ATDH (CHEN G, et al., 2017; CHEN R, et al., 2015).



Outra pesquisa se deu em relação ao gene da Glutathione S-transferase (GST) o qual codifica enzimas relacionadas a desintoxicação medicamentosa, reduzindo, portanto, o risco de hepatotoxicidade. Estudos em animais já revelaram relevância no papel das GSTs. Com a população chinesa em questão, o estudo evidenciou associações do gene GSTP1 entre os alelos rs1695A e rs4147581 com maior suscetibilidade ao ATDH (WU S, et al., 2016).

Contudo, quando os estudos se tratam de polimorfismos encontramos divergências nos achados, porque a população pesquisada, ou seja, a etnia em questão, tem influência direta nos resultados. Logo, faz-se necessário estudos com um maior tamanho de amostra e com uma maior diversidade étnica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pelo bacilo de Koch que afeta milhares de pessoas e é uma das principais causas de óbito no mundo. Por isso, é considerada um dos maiores problemas na saúde pública. A tuberculose pode ter inúmeros desdobramentos e efeitos colaterais, mas nesse estudo ficou evidente que uma das consequências mais frequentes desta doença é a injúria hepática provocada por três dos quatro medicamentos usados no tratamento da tuberculose, são eles: rifampicina, isoniazida e pirazinamida. Os riscos da lesão no fígado são ainda mais altos quando esses medicamentos são utilizados em combinação, fazendo com que a injúria hepática seja ainda mais prevalente. Essa hepatotoxicidade pode levar a alterações que vão desde o aumento de AST e ALT até manifestações sintomáticas como anorexia, náuseas e vômitos, colúria, icterícia e afecções cutâneas. Isso gera malefícios ao tratamento da tuberculose já que, com os efeitos colaterais, muitos pacientes tem que recorrer a tratamentos com drogas de segunda linha muito menos eficazes ou, ainda, desistem de tratar a tuberculose. Tendo em vista os malefícios do esquema anti-TB com os três medicamentos citados anteriormente, ficou clara a necessidade de adicionar medicamentos ao esquema RHZE que são hepatoprotetores, principalmente biciclol, silimarina e a N-acetilcisteína.

## REFERÊNCIAS

1. AZUMA J, et al. NAT2 Genotype Guided Regimen Reduces Isoniazid-Induced Liver Injury and Early Treatment Failure in the 6-Month Four-Drug Standard Treatment of Tuberculosis: A Randomized Controlled Trial for Pharmacogenetics-Based Therapy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2013; 69(5): 1091-1101.
2. BLIVEN-SIZEMORE EE, et al. Three Months of Weekly Rifapentine plus Isoniazid Is Less Hepatotoxic than Nine Months of Daily Isoniazid for LTBI. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2015; 19(9): 1039-1044.
3. CHEN G, et al. Association of UGT2B7 Polymorphisms with Risk of Induced Liver Injury by Anti-Tuberculosis Drugs in Chinese Han. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2017; 30(4): 434-438.
4. CHEN R, et al. Associação de Polimorfismos em Genes Transportadores de Drogas (SLCO1B1 e SLC10A1) e Hepatotoxicidade Induzida por Drogas Anti-Tuberculose em uma Coorte Chinesa. *Tuberculose*, 2015; 95(1): 68-74.
5. CHEN Y, et al. Pharmacoeconomics of Three Therapeutic Schemes for Anti-Tuberculosis Therapy Induced Liver Injury in China. *Open Medicine*, 2018; 13(1): 53-63.
6. CHU NH, et al. Role of Bicyclol in Preventing Drug-Induced Liver Injury in Tuberculosis Patients with Liver Disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2015; 19(4): 475-480.
7. GRAY EL, GOLDBERG HF. Testes de função hepática anormais na linha de base são mais importantes que a idade no desenvolvimento de hepatotoxicidade induzida por isoniazida para pacientes que recebem terapia preventiva para infecção latente por tuberculose: isoniazida para tuberculose latente. *Revista de Medicina Interna*, 2016; 46(3): 281-287.
8. HASANAIN AFA, et al. Cholecalciferol for Prophylaxis against Antituberculosis Therapy-Induced Liver Disorders among Naïve Patients with Pulmonary Tuberculosis: A Randomized, Comparative Study. *International Journal of Mycobacteriology*, 2017; 6(2): 149-150.

9. HATAMKHANI S, et al. Carnitina para a Prevenção da Hepatotoxicidade Induzida por Medicamentos Antituberculose: Um Ensaio Clínico Randomizado: Antituberculose e Hepatotoxicidade. *Jornal de Gastroenterologia e Hepatologia*, 2014; 29(5): 997-1004.
10. HORITA N, et al. Decreased Activities of Daily Living Is a Strong Risk Factor for Liver Injury by Anti-Tuberculosis Drugs: Poor ADL Predicts TB Drugs Liver Injury. *Respirology*, 2013; 18(3): 474-479.
11. LUANGCHOSIRI C, et al. A Double-Blinded Randomized Controlled Trial of Silymarin for the Prevention of Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2015; 15(1): 334-335.
12. MACIEL ELN, et al. Tuberculose e coronavírus: o que sabemos?. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2020; 29(2): e2020128-e2020129.
13. MADDAHI SZ, et al. A eficácia do xarope de jujuba na prevenção da hepatotoxicidade induzida por drogas em pacientes com tuberculose pulmonar: um ensaio clínico piloto randomizado duplo-cego controlado por placebo. *Pesquisa em Farmacologia e Perspectivas*, 2022; 10(1): e00902-e00908.
14. MOOSA MS, et al. A Randomized Controlled Trial of Intravenous N-Acetylcysteine in the Management of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury. *Clinical Infectious Diseases*, 2021; 73(9): e3377-e3383.
15. NAIDOO K, et al. High Rates of Drug-Induced Liver Injury in People Living With HIV Coinfected With Tuberculosis (TB) Irrespective of Antiretroviral Therapy Timing During Antituberculosis Treatment: Results From the Starting Antiretroviral Therapy at Three Points in TB Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 70(12): 2675-2682.
16. NGONGONDO M, et al. Hepatotoxicity During Isoniazid Preventive Therapy and Antiretroviral Therapy in People Living With HIV With Severe Immunosuppression: A Secondary Analysis of a Multi-Country Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2018; 78(1): 54-61.
17. SINGH AK, et al. Appropriate Chemopreventive Strategy for Anti-Tubercular Therapy Related Liver Injury Is Unsettled: Results from a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2020; 13(11): 1253-1262.
18. SOTGIU G, et al. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 2016; 48(4): 963-971.
19. TAO L, et al. Prophylactic Therapy of Silymarin (Milk Thistle) on Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019; 2019: 1-11.
20. TEDLA Z, et al. Hepatite Associada à Isoniazida em Adultos Infectados com HIV Recebendo 36 Meses de Profilaxia com Isoniazida no Botswana. *Peito*, 2015; 147(5): 1376-1384.
21. WU S, et al. Polimorfismos genéticos da glutathione S-transferase P1 (GSTP1) e a incidência de hepatotoxicidade induzida por drogas anti-tuberculose. *PLoS One*, 2016; 11(6): e0157478-e0157489.
22. XIONG KE, et al. Lactobacillus Casei Alleviated the Abnormal Increase of Cholestasis-Related Liver Indices During Tuberculosis Treatment: A Post Hoc Analysis of Randomized Controlled Trial. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2021; 65(16): 2100108-2100109.
23. ZHANG S, et al. Preventive Use of a Hepatoprotectant against Anti-tuberculosis Drug-induced Liver Injury: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2016; 31(2): 409-416.
24. ZUBERI BF, et al. Comparison of British Thoracic Society and American Thoracic Society Reintroduction Guidelines for Anti-Tuberculous Therapy Induced Liver Injury. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, 2014; 64(8): 896-899.