

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Atualização da abordagem da hepatotoxicidade dos antibacilares

An update of liver toxicity management during tuberculosis treatment

/ D. Póvoas¹ / J. Machado¹ / F. Maltez¹

¹Serviço de Doenças Infecciosas
Hospital de Curry Cabral
Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Correspondência:

Diana Póvoas
Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência, 8
Tel: 217924280
Fax: 217924281
email: d.povoas@gmail.com

Artigo recebido em
05/11/2015

Artigo aceite para publicação em
05/01/2016

/ Resumo

Introdução: Durante o tratamento da tuberculose (TB) a hepatotoxicidade ocorre em 5-33% dos casos, com gravidade variável, mas frequentemente obrigando à suspensão da terapêutica antibacilar. É fundamental conhecer as regras da abordagem da hepatotoxicidade de modo a evitar a sua ação deletéria e assegurar o tratamento adequado da TB.

Objetivos: Neste trabalho os autores fazem uma revisão da abordagem da hepatotoxicidade dos antibacilares.

Material e métodos: Foi feita revisão da bibliografia e comparação entre as recomendações portuguesas e algumas das recomendações internacionais.

Resultados: A hepatotoxicidade tem sido associada à isoniazida, rifampicina e pirazinamida, sendo este último considerado o fármaco mais hepatotóxico. Na prática clínica, os critérios que determinam a suspensão dos antibacilares assentam na presença de elevação da alanina aminotransferase cinco vezes superior ao limite superior do normal (LSN) no doente assintomático, ou três vezes o LSN na presença de icterícia ou sintomas de hepatite.

Conclusões: Apesar da relativamente baixa incidência, a hepatotoxicidade por antibacilares de primeira linha pode ser fatal, sendo fundamental a sua antecipação a partir da identificação de fatores de risco conhecidos. Quando ocorre, deve atender-se aos critérios estabelecidos para a sua suspensão e promover a sua reintrodução sequencial após a normalização das transaminases.

Palavras-chave: hepatotoxicidade; tuberculose; antibacilares

/ Abstract

Introduction: During tuberculosis (TB) treatment, liver toxicity occurs in 5-33% of cases, with variable severity, but often requiring antituberculosis treatment suspension. Adequate approach of liver toxicity is fundamental not only for liver dysfunction improvement, but also so that adequate TB treatment is successfully ensured, with disease cure.

Objectives: The authors reviewed the management of liver toxicity due to antituberculosis drugs.

Material and methods: A review of the literature was done, as well as a comparison between Portuguese and international recommendations

Results: Liver toxicity has been most frequently reported in association with isoniazid, rifampin and pirazinamid, the latter being the most hepatotoxic. In clinical practice, the criteria that guide antituberculosis treatment suspension rely on the presence of elevation of alanine aminotransferase more than five times the upper limit of normal range (UNL) in an asymptomatic patient, or three times the UNL in the presence of jaundice or hepatitis symptoms.

Conclusions: Despite its relatively low incidence, liver toxicity due to antituberculosis drugs may be fatal. Anticipation of liver dysfunction is fundamental, through a meticulous patient and risk factors presence evaluation. When present, liver toxicity criteria must be taken into account and rechallenge with first line antituberculosis drugs must be pursued once liver enzymes normalize.

Key-words: liver toxicity; tuberculosis

/ Introdução

Durante o tratamento da tuberculose (TB) não é raro surgirem quadros de hepatotoxicidade, muitas vezes obrigando à suspensão da terapêutica antibacilar e posteriormente à sua reintrodução sequencial, ou à utilização de regimes alternativos menos hepatotóxicos. É muito importante antecipar a sua ocorrência, conhecer o algoritmo de abordagem para minimizar o seu impacto negativo e assegurar com sucesso o tratamento da TB.

/ 1. Fisiopatologia do fenómeno de adaptação hepática e da lesão hepática por fármacos (*drug-induced liver injury – DILI*)

A elevação das transaminases no decurso do tratamento da TB pode ser devida aos antibacilares, ao fenómeno de adaptação hepática ou a eventos não relacionados com o tratamento. A adaptação hepática consiste numa resposta fisiológica adaptativa a certos fármacos e traduz-se por uma elevação assintomática da alanina aminotransferase (ALT) habitualmente inferior a 200 U/L, podendo ocorrer em até 20% dos casos de tratamento da TB1. Esta resposta metabólica adaptativa habitualmente não obriga a

suspensão do tratamento, uma vez que não se verifica progressão para lesão hepatocelular². Ao contrário, a lesão hepática induzida por fármacos (DILI, de "*drug induced liver injury*"), pressupõe lesão hepatocelular resultante da toxicidade direta do composto primário, de um metabolito intermédio, ou por uma resposta imunologicamente mediada. A DILI está implicada em cerca de 30% dos casos de falência hepática aguda^{3,4} e pode ser classificada como previsível ou imprevisível. Na DILI previsível, a lesão é geralmente dose-dependente, com tendência para ocorrer precocemente durante o tratamento; tem uma elevada taxa de ataque e ocorre mais frequentemente em doentes com doença hepática prévia. Por outro lado, as reações imprevisíveis ou idiossincráticas são o tipo de DILI mais frequente, não dose-dependente, ocorrendo de modo relativamente raro para cada droga, podendo resultar em lesão hepatocelular e/ou inflamação portal com colestase.⁵

/ 2. Antibacilares e hepatotoxicidade

O regime de tratamento da tuberculose estabelecido nos últimos 50 anos consiste numa fase de indução durante 2 meses de

terapêutica de combinação com isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB), seguida de uma fase de manutenção com INH e RIF, cuja duração é determinada pela respetiva forma de apresentação clínica. De entre os antibacilares de primeira linha, a hepatotoxicidade tem sido associada com INH, RIF e PZA, sendo esta última caracterizada como a mais hepatotóxica e a RIF a que menos frequentemente causa lesão hepatocelular, apesar de estar associada a icterícia colestática.

a. Isoniazida

A INH tem metabolização hepática, primariamente por acetilação pela N-acetiltransferase 2, verificando-se maior suscetibilidade para a hepatotoxicidade em acetiladores lentos devido à acumulação do metabolito intermédio da isoniazida, monoacetilhidrazina⁶. O espectro de apresentação clínica pode ser amplo, desde a ausência de sintomas, até à hepatite clinicamente sintomática em 50–75% dos casos. A hepatite aguda por isoniazida é uma entidade rara, com uma incidência inferior a 1% e taxa de mortalidade de 0.14–0.57/1000 doentes tratados^{7,8}.

b. Rifampicina e rifabutina

A RIF interfere de modo dose-dependente com os mecanismos de captação da bilirrubina, podendo causar hiperbilirrubinemia não conjugada transitória subclínica e icterícia sem lesão hepatocelular associada, habitualmente traduzida por um quadro insidioso de colestase ao longo do 1.º mês de tratamento^{9,10}. Uma vez que a RIF é um potente indutor do citocromo P450 pode potenciar interações farmacológicas com numerosos fármacos¹¹.

A rifabutina não parece ter potencial hepatotóxico nas doses usuais¹².

c. Pirazinamida

A PZA, especialmente em regimes de combinação, é o antibacilar de primeira linha mais frequentemente responsável pela ocorrência de hepatite (1%) ou exantema, podendo induzir reações de hipersensibilidade com eosinofilia e lesão hepática ou, raramente, hepatite granulomatosa^{5, 13–15}.

d. Etambutol

Não tem potencial hepatotóxico apreciável, estando descrito 1 caso de icterícia colestática¹⁶.

e. Fluoroquinolonas

Pode correr elevação reversível das transaminases em 2–3% dos casos de tratamento da TB com fluoroquinolonas¹⁷. Entre as fluoroquinolonas mais utilizadas, a elevação das transaminases relacionada com moxifloxacina e levofloxacina tem sido raramente reportada¹⁸.

f. Antibacilares de segunda linha

Ocorre hepatotoxicidade em cerca de 2% dos doentes tratados com etionamida e em 0.3% dos doentes tratados com PAS. A cicloserina não parece estar associada a hepatotoxicidade^{5, 19}.

g. Novos antibacilares

Dentro do grupo dos novos fármacos com atividade no tratamento da tuberculose, a bedaquilina parece ter algum potencial hepatotóxico²⁰, aspeto que não está descrito com delamanid, pretomanid e sutezolida^{21–23}.

/ 3. Hepatotoxicidade

a. Definição

Os critérios que determinam a suspensão do tratamento assentam na elevação da alanina aminotransferase (ALT) cinco vezes o limite superior do normal (LSN) em doente assintomático ou três vezes o LSN na presença de icterícia ou sintomas de hepatite. A definição de hepatotoxicidade não é unânime, existindo ligeiras diferenças nas definições adotadas por algumas das sociedades internacionais que emitiram recomendações sobre o tratamento da TB (tabela I).

b. Fatores de risco para desenvolvimento de hepatotoxicidade

Os fatores de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade são múltiplos e incluem a idade (abaixo dos 5 ou superior a 35 anos^{5,24}), o sexo feminino, o consumo de álcool²⁵, a desnutrição, a hipoalbuminémia²⁵, a elevação do perfil basal de transaminases^{1,26–28}, as coinfeções por vírus da hepatite B (VHB), hepatite C (VHC)²⁹ e vírus da imunodeficiência humana (VIH)²⁹ e os recetores de transplante hepático. Também são fatores de risco alguns marcadores genéticos, como genótipo de acetilador lento⁶, polimorfismos genéticos dos citocromo P450 2E1, glutatão S-transferase e presença do HLA-DQB1*0201²⁵ embora esta avaliação não esteja ainda disponível na prática clínica. A presença de TB extensa ou disseminada, e regimes com RIF³⁰ e/ou PZA¹³ também aumentam a probabilidade de toxicidade.

c. Importância da sua antecipação

A ocorrência de hepatotoxicidade deve ser antecipada a partir duma história clínica pormenorizada, procurando identificar os fatores de risco já anteriormente referidos. Devem também ser efetuadas análises laboratoriais prévias, sendo recomendável o rastreio de infeção por VIH e hepatites víricas. A monitorização da ALT está recomendada nos doentes que apresentam os fatores de risco acima descritos, assim como naqueles com história prévia de hepatite por INH e nas grávidas e puérperas^{31–33}.

d. Durante o tratamento de infeção latente

A hepatotoxicidade durante o tratamento da infeção latente tem uma incidência baixa, de cerca de 0.5%, podendo ser mais elevada na presença dos fatores de risco já anunciados, os quais podem determinar um regime alternativo²⁷.

e. Durante o tratamento de infeção ativa

A incidência reportada de hepatotoxicidade durante o tratamento de infeção ativa é de 5–33% nalgumas séries, dependendo da

TABELA I - COMPARAÇÃO DA DEFINIÇÃO DE HEPATOTOXICIDADE UTILIZADA PELA SOCIEDADE PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA E ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS. ADAPTADO DE LANGE E MIGLIORI, TUBERCULOSIS. EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2012

ENTIDADE	MONITORIZAÇÃO NA PRESENÇA DE FR	SUSPENSÃO DE FÁRMACOS SE HEPATITE CLÍNICA OU SINTOMÁTICA	LIMIAR P/ SUSPENSÃO DE FÁRMACOS (MESMO SE ASSINTOMÁTICO)	
			ALT	BILIRRUBINA
SPP			5xLSN, assintomático 3xLSN e sintomas	NE
ATS	Sim	Sim	5xLSN 3xLSN	NE 2xLSN
BTS	Sim		5xLSN 2xLSN	NE Aumento
ERS	NE		5xLSN NE	NE Icterícia

ALT - Alanina aminotransferase; ATS - American Thoracic Society; BTS - British Thoracic Society; ERS - Task Force of the European Respiratory Society; LSN - limite superior do normal; NE - não especificado; SPP - Sociedade Portuguesa de Pneumologia.

definição utilizada³⁴⁻³⁵. Ocorre geralmente nos primeiros 3 meses de terapêutica (em 60% dos casos), melhorando quase sempre com a suspensão do tratamento. A não suspensão do tratamento pode ser fatal. Nos casos de lesão hepática grave em que seja previsível a progressão para falência hepática aguda deve ser considerada a referenciação para centro de transplantação hepática.

f. Reintrodução sequencial dos antibacilares

Na reintrodução dos fármacos, a utilização de antibacilares de primeira linha é sempre preferível aos regimes de segunda linha. Assim, após a suspensão dos fármacos, e depois de se verificar a normalização ou descida de ALT para valores duas vezes o LSN, a reintrodução deverá sempre ser tentada de forma sequencial, aumentando gradualmente a dose de cada fármaco até atingir a dose recomendada.

O modo como esta reintrodução é concretizada não é unânime, existindo algumas diferenças nas recomendações existentes. Na tabela II está representado o esquema de reintrodução sequencial de acordo com as recomendações britânicas (*British Thoracic Society*, BTS)³⁵, também adotadas pela Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP)³³. As recomendações americanas (*American Thoracic Society*, ATS)⁵ são em muito semelhantes, diferindo apenas na ordem de reintrodução dos antibacilares, favorecendo a reintrodução da rifampicina em primeiro lugar, por ser o antibacilar de primeira linha com menor potencial hepatotóxico.

A reintrodução pode assim privilegiar em primeiro lugar a RIF (com ou sem EMB) ao longo de 3-7 dias, e, em caso de estabilidade da ALT, a INH deve ser reintroduzida. Uma semana

mais tarde, verificando-se estabilidade da ALT, a PZA poderá ser adicionada. Nesse momento, nos doentes que tiveram hepatotoxicidade grave ou prolongada e toleraram a reintrodução de RIF e INH, a PZA surge como o presumível agressor, pelo que este antibacilar deverá ser definitivamente suspenso com o necessário ajustamento da duração total da terapêutica (tabela III).

Durante a estratégia de reintrodução sequencial e de modo a assegurar proteção contra a possibilidade de resistência à INH, o EMB não deve ser suspenso até que estejam disponíveis quer o teste molecular de deteção de resistência à INH e RIF, quer o teste de sensibilidade *do M. tuberculosis* aos antibacilares de primeira linha, ou pelo menos até que as baciloscopias negativem.

A reintrodução dos antibacilares de primeira linha não deverá ser tentada em doentes que tiveram manifestações clínicas de hepatite fulminante, com coagulopatia e encefalopatia.

As principais limitações da estratégia de reintrodução sequencial prendem-se com o tempo de demora na sua execução, que pode durar mais de um mês, e com a necessidade de avaliações clínicas e analíticas frequentes que podem ser difíceis de assegurar em ambulatório. Uma vantagem da estratégia de reintrodução sequencial é o potencial de identificação do fármaco agressor, o que se afigura muito relevante quando se sabe que a taxa de recidiva de hepatotoxicidade pode ser tão elevada como 24%^{5,32}.

g. Utilização de esquemas alternativos

Os doentes com disfunção hepática conhecida podem ser difíceis de tratar com INH, RIF e PZA. Nestes, assim como nos doentes

TABELA II - ESQUEMA DE REINTRODUÇÃO DOS ANTIBACILARES DE PRIMEIRA LINHA APÓS SUSPENSÃO POR HEPATOTOXICIDADE³³

DIA	ISONIAZIDA	RIFAMPICINA	PIRAZINAMIDA
1	50		
2	100		
3	150		
4	300	75	
5	300	150	
6	300	300	
7	300	450 (<50 kg)/600 (>50 kg)	
8	300	450 (<50 kg)/600 (>50 kg)	250
9	300	450 (<50 kg)/600 (>50 kg)	500
10	300	450 (<50 kg)/600 (>50 kg)	1000
11	300	450 (<50 kg)/600 (>50 kg)	1500 (<50kg)/2000(>50 kg)
12	300	450 (<50 kg)/600 (>50 kg)	1500 (<50kg)/2000(>50 kg)
13	300	450 (<50 kg)/600 (>50 kg)	1500 (<50kg)/2000(>50 kg)

com tuberculose extensa ou meningite, o tratamento recomendado assenta na utilização de um regime não hepatotóxico, nomeadamente fluoroquinolona de última geração, EMB e estreptomicina (ou outro aminoglicosídeo endovenoso) até que se verifique resolução da hepatite aguda ou até finalização da terapêutica em caso de disfunção hepática severa³³.

h. Reintrodução de antibacilares na abordagem da hepatotoxicidade no tratamento da tuberculose multirresistente

Um estudo conduzido entre 2000-2004 analisou os casos de hepatotoxicidade num grupo de 608 doentes com tuberculose multirresistente. O tratamento foi suspenso nos doentes com critérios de hepatotoxicidade (cerca de 16,5%), e após a normalização das transaminases procedeu-se à reintrodução sequencial por ordem crescente de potencial hepatotóxico. A

ausência de casos de recidiva de hepatotoxicidade sugere que a estratégia de reintrodução de antibacilares de segunda linha após normalização das provas de função hepática pode ser feita de modo semelhante ao já recomendado para os antibacilares de primeira linha³⁶.

i. Abordagem da hepatotoxicidade no tratamento da TB em situações particulares

i. Doentes com infeção por VHB e VHC

O tratamento da TB em doentes com hepatite B crónica pode ser também um desafio, uma vez que os doentes portadores de AgHBs poderão ter um nível basal de transaminases elevado³⁷. Os doentes com AgHBe positivo parecem estar em maior risco de hepatotoxicidade, a qual parece ser independente da elevação basal de transaminases e da perda de AgHBe³⁸. A lesão

TABELA III – ESQUEMAS ALTERNATIVOS EM FUNÇÃO DOS FÁRMACOS DE PRIMEIRA LINHA IMPLICADOS NA HEPATOTOXICIDADE³³

FÁRMACO HEPATOTÓXICO	ESQUEMA RECOMENDADO (FASE INICIAL/FASE DE MANUTENÇÃO)	DURAÇÃO MÍNIMA DE TRATAMENTO
H	RZE/RE (ou RZ)	6-9m
R	HZE/HE (ou HZ)	12-18m
Z	HRE/HR	9m

H - isoniazida; E - Etambutol; m - meses; R - rifampicina; Z - pirazinamida.

TABELA IV – RECOMENDAÇÕES A TER EM CONTA NA ESCOLHA DO REGIME ANTIBACILAR EM DOENTES COM DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA DE ACORDO COM CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH³⁴

CHILD	TRATAMENTO
A	Possibilidade de utilização de 2 fármacos com potencial hepatotóxico HR (+/- Z). 6-9m
B	Possibilidade de utilização de 1 fármaco com potencial hepatotóxico em combinação. Evitar Z
C	Evitar fármacos hepatotóxicos. Privilegiar antibacilares de segunda linha, como estreptomicina, etambutol fluoroquinolonas, amicacina, canamicina. Tratamento prolongado durante 12 meses ou mais. Papel dos aminoglicosídeos poderá estar limitado por uma redução da reserva renal nestes doentes.

H - isoniazida; R - rifampicina; Z - pirazinamida

hepatocelular é geralmente precedida de uma elevação no DNA de VHB e tem maior potencial de gravidade³⁸.

A infeção por VHC é um importante fator de risco para a ocorrência de hepatotoxicidade²⁹. No caso particular da coinfeção por VIH/VHC este risco é cerca de 14 vezes superior. O advento dos novos antiviricos de ação direta, possibilitando esquemas de tratamento da hepatite C de curta duração, faz perspetivar que venha a ser possível no futuro priorizar o tratamento da hepatite C em doentes com TB em fase de estabilidade clínica mas insuscetíveis de tratamento antibacilar, quer pelo elevado risco de hepatotoxicidade, quer por intolerância à terapêutica antibacilar decorrente da doença hepática crónica.

ii. Doentes com cirrose

A tuberculose em doentes com cirrose tem uma incidência mais elevada (168.6 casos/100.000 habitantes)^{39,40}, maior frequência de formas extrapulmonares (31% vs 12%)^{40,41} e pior prognóstico, particularmente em doentes com mais de 65 anos³⁹, independentemente da etiologia da doença hepática. As manifestações atípicas dificultam o diagnóstico tanto de infeção ativa como infeção latente³⁴. Apesar de não haver consenso quanto aos esquemas recomendados para o tratamento da

tuberculose em doentes cirróticos, alguns autores sugerem que a escolha do regime antibacilar seja orientada pela classificação Child-Pugh (tabela IV), tendo também sido emitidas orientações pela SPP relativas ao manejo da terapêutica da TB em doentes com insuficiência hepática (tabela V).

iii. Doentes com infeção por VIH

A ocorrência de hepatotoxicidade durante o tratamento da TB em doente com infeção por VIH parece estar associada ao sexo feminino, à contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 400 células/uL, à elevação basal das transaminases, à administração concomitante de fármacos hepatotóxicos e à presença de trombocitopenia, insuficiência renal ou coinfeção por VHB e/ou VHC⁴². Também nos doentes com infeção por VIH e TB, com imunodepressão avançada, e que iniciam terapêutica antirretrovírica imediatamente a seguir ao início do tratamento antibacilar, é muito importante a distinção entre a síndrome de reconstituição imunitária inflamatória (SRIS) e a hepatotoxicidade dos fármacos. A presença de hepatomegalia, predominância de elevação dos enzimas canaliculares, ausência de icterícia e sinais ou sintomas sugestivos de tuberculose com envolvimento de outros órgãos, favorecem o diagnóstico de SRIS⁴².

TABELA V - ESCOLHA DO REGIME ANTIBACILAR EM DOENTES COM DOENÇA HEPÁTICA DE ACORDO COM AS RECOMENDAÇÕES DA SPP³³

	Nº DE FÁRMACOS COM POTENCIAL HEPATOTÓXICO	ESQUEMA DE TRATAMENTO
AST/ALT>3XLSN	2 fármacos	6RZE
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA GRAVE	1 fármaco	2 REFq + 10 RE
	0 fármacos	18-24 EFqAm

R - rifampicina; Z - pirazinamida; E - etambutol; Fq - fluoroquinolona; Am: amicacina.

/ Conclusões

Apesar da relativamente baixa incidência, a hepatotoxicidade por antibacilares de primeira linha é um acontecimento potencialmente fatal, sendo fundamental a sua antecipação e suspeição, através da avaliação criteriosa do doente e da presença de fatores de risco. As decisões devem ser sempre individualizadas tendo em atenção a gravidade e extensão da doença, sendo obrigatória a exclusão de outras causas de alteração das provas de função hepática. A abordagem da TB em doentes com infeções por hepatite B ou C, assim como nos doentes infetados por VIH, pelo

risco mais elevado de hepatotoxicidade, exige monitorização clínica e laboratorial mais frequente.

Quando a hepatotoxicidade determina a suspensão dos antibacilares, a sua reintrodução deve ser feita de forma sequencial, com vigilância clínica e controlo laboratorial apertados. Devem privilegiar-se os fármacos de primeira linha e, na impossibilidade de reintrodução de todos os fármacos anteriormente suspensos, deve adequar-se o regime de tratamento e a duração correspondente.

/ Bibliografia

- Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, Thorgeirsson UP, Timbrell JA, Snodgrass WR, et al. Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1976 Feb;84(2):181-92.
- Williams GM, Iatropoulos MJ. Alteration of liver cell function and proliferation: differentiation between adaptation and toxicity. *Toxicol Pathol.* 2002 Jan-Feb;30(1):41-53.
- Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis.* 2002;22(2):145-55.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002 Dec 17;137(12):947-54.
- Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al; ATS (American Thoracic Society) Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Oct 15;174(8):935-52.
- Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 2002 Apr;35(4):883-9.
- Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis.* 1978 Jun;117(6):991-1001.
- Thompson NJ et al. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ.* 1982;60(4):555-64. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis
- Capelle P, Dhumeaux D, Mora M, Feldmann G, Berthelot P. Effect of rifampicin on liver function in man. *Gut.* 1972 May;13(5):366-71.
- Gabriel R. Rifampicin jaundice. *Br Med J.* 1971 Jul 17;3(5767):182
- Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin : clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(9):819-50.
- Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Wallace RJ Jr. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex lung disease. *Clin Infect Dis.* 1995 Sep;21(3):594-8
- 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;167:1472-1477.
- 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;9:2026-2030.
- Knobel B, Buyanowsky G, Dan M, Zaidel L. Pyrazinamide-induced granulomatous hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:264-266.
- Gulliford M, Mackay AD, Prowse K. Cholestatic jaundice caused by ethambutol. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Mar 29;292(6524):866.
- Bertino J Jr, Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. *Clin Ther.* 2000 Jul;22(7):798-817; discussion 797
- Labowitz JK, Silverman WB. Cholestatic jaundice induced by cipro- floxacin. *Dig Dis Sci* 1997;42:192-194
- Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J.* 1995 Aug;8(8):1384-8.
- Shimokawa Y, Yoda N, Kondo S, Yamamura Y, Takiguchi Y, Umehara K. Inhibitory Potential of Twenty Five Anti-tuberculosis Drugs on CYP Activities in Human Liver Microsomes. *Biol Pharm Bull.* 2015 Sep 1;38(9):1425-9.
- Gier MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012 Jun 7;366(23):2151-60
- Dawson R, Diacon AH, Everitt D, van Niekerk C, Donald PR, Burger DA, et al. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Lancet.* 2015 May 2;385(9979):1738-47
- Wallis RS, Dawson R, Friedrich SO, Venter A, Paige D, Zhu T, et al. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2014 Apr 14;9(4):e94462. doi: 10.1371/journal.pone.0094462. eCollection 2014
- Yew WW, Chau CH, Leung S. Anti-tuberculosis drugs and liver toxicity. *Eur Respir J.* 1996 Feb;9(2):389-90.
- Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:916-919.
- Fernández-Villar A, Sopena B, Vázquez R, Ulloa F, Fluiters E, Mosteiro M, et al. Isoniazid hepatotoxicity among drug users: the role of hepatitis C. *Clin Infect Dis.* 2003 Feb 1;36(3):293-8. Epub 2003 Jan 15

27. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest*. 2005 Jul;128(1):116-23.
28. Teleman MD, Chee CB, Earnest A, Wang YT. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:699-705.
29. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender E, Bernstein D, Albanese A, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1871-1876
30. Saigal S, Agarwal SR, Nandeesh HP, Sarin SK. Safety of an ofloxacin-based antitubercular regimen for the treatment of tuberculosis in patients with underlying chronic liver disease: a preliminary report. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1028-1032
31. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest*. 2003 Jan;123(1):102-6.
32. Singanayagam A, Sridhar S, Dhariwal J, Abdel-Aziz D, Munro K, Connell DW, et al. A comparison between two strategies for monitoring hepatic function during antituberculous therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Mar 15;185(6):653-9
33. Duarte R, A Carvalho, D Ferreira, S Saleiro, R Lima, M Mota, et al. [Tuberculosis treatment and management of some problems related to the medication]. *Rev Port Pneumol*. 2010 Jul-Aug;16(4):559-72.[Article in Portuguese]
34. Kumar N, Kedarisetty CK, Kumar S, Khillan V, Sarin SK. Antitubercular therapy in patients with cirrhosis: challenges and options. *World J Gastroenterol*. 2014 May 21;20(19):5760-72
35. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax*. 1998 Jul;53(7):536-48
36. Keshavjee S, Gelmanova IY, Shin SS, Mishustin SP, Andreev YG, Atwood S, et al. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 May;16(5):596-603
37. Lee BH, Koh WJ, Choi MS, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest*. 2005 Apr;127(4):1304-11.
38. Wong WM, Wu PC, Yuen MF, Cheng C, Yew W, Wong P, et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2000;31:201-206.
39. Thulstrup AM, Mølle I, Svendsen N, Sørensen HT. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study. *Epidemiol Infect*. 2000 Apr;124(2):221-5.
40. Baijal R, Praveenkumar HR, Amarapurkar DN, Nagaraj K, Jain M. Prevalence of tuberculosis in patients with cirrhosis of liver in western India. *Trop Doct*. 2010 Jul;40(3):163-4
41. Cho YJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Shim YS, et al. Clinical characteristics of tuberculosis in patients with liver cirrhosis. *Respirology* 2007; 12: 401-405
42. E Jong, F Conradie, R Berhanu, A Black, M-A John, G Meintjes, et al. Consensus statement: Management of drug-induced liver injury in HIV-positive patients treated for TB. *S Afr J HIV Med* 2013;14(3):113-119.