



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

ALEX JÚNIOR BRAGA PINTO

FARMACOGENÉTICA DA TUBERCULOSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

UBERABA

2023



ALEX JÚNIOR BRAGA PINTO

FARMACOGENÉTICA DA TUBERCULOSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Medicina Translacional” da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Orientador: Prof^ª. Dra. Fernanda Rodrigues Soares

**Uberaba
2023**



ALEX JÚNIOR BRAGA PINTO

**FARMACOGENÉTICA DA TUBERCULOSE: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Medicina Translacional” da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

01 de agosto de 2023

Banca Examinadora:

Profa. Dr^a. Mariana Rodrigues Botton

Prof. Dr. Marcos de Lucca Moreira Gomes

Profa. Dr^a. Fernanda Rodrigues Soares

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

P726f

Pinto, Alex Júnior Braga Pinto
Farmacogenética da tuberculose: uma revisão sistemática / Alex Júnior
Braga Pinto. – 2023.
46 p. : il., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal
do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2023
Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Rodrigues Soares

1. Tuberculose. 2. Farmacogenética. 3. Perfil genético. I. Soares,
Fernanda Rodrigues. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III.
Título.

CDU 616-002.5

AGRADECIMENTOS

A nossa caminhada é sempre uma surpresa, passamos por vales floridos, às vezes por outros cheios de espinhos. Mas o interessante é entender e usufruir de toda a paisagem a que somos submetidos.

A Deus, toda a minha gratidão, respeito, admiração, reverência e, também, aos santos que me protegem, guardam e iluminam, em especial, São Judas Tadeu, Nossa Senhora Aparecida, Nossa Senhora das Graças e Nossa Senhora das Dores.

À toda a minha família, essencialmente, aos meus pais, Daluz e Itamir, por me concederem a minha vida e me possibilitarem me tornar um homem de bem, pautado nos bons princípios e na educação que me preparou para a vida. Às minhas tias, Roseli, Nem e Rosa que sempre me apoiaram e incentivaram. Aos meus tios Luciano *in memoriam* e Selenia *in memoriam* que acreditaram em mim, mesmo quando tudo ainda estava muito distante da minha realidade. À minha irmã Sabrina que sempre se orgulhou das minhas intenções juntamente com o meu cunhado Léo, e tentam ensinar à minha sobrinha, Milena, o quão importante são os estudos em nossas vidas.

À minha vó Sinhá que sempre foi o meu tesouro, e fora o motivo maior das minhas idas rápidas, porém, importantes à Ponte Nova; para me reconectar com os meus objetivos e seguir firme e forte na busca dos meus sonhos. À Júlia, minha cunhada, que sempre me coloca num lugar de inspiração com suas palavras firmes, porém nobres.

Aos meus queridos amigos, Edilane, Elizane, Higo, Rose, Rosária, Ana Régina (Ana Régis), Alberto, Leila, Preta, Daiane, Marlene, Aline, Ana Flávia e a professora Lindisley. Vocês representam o exemplo de amizade que devemos guardar sempre. A palavra de cada um de vocês me proporcionou acreditar com mais veemência nos meus propósitos.

Ao meu grande e maior amor, Kaio, que não mediu esforços para me trazer de volta, nos momentos em que nem eu mais me reconhecia diante dos meus medos que quase me engoliram. Eu te agradecerei pelo resto da minha vida, recompensando-lhe com o amor que tenho em demasia por você. Eu te amo, hoje, amanhã e para todo o sempre. *You are the one!*

A minha orientadora, Fernanda, que sempre foi uma inspiração. Muito obrigado pelas conversas, direcionamentos, ensino e tudo o que construímos durante esses anos. As suas palavras me trouxeram para um lugar que eu não conseguiria sozinho. Obrigado

por não ter soltado as minhas mãos e ter compadecimento das dores que poderiam ter sido somente minhas. É por essas e outras, que você está aonde chegou e irá ainda mais longe. Você inspira afeto, carinho e amor!

Ao Grupo de Pesquisa em Genética de Populações e Farmacogenética, por toda a experiência que trocamos. Em especial, ao Caíque, Bruno, Mariana, Sabrina, Heithor, Henrique e Guilherme. Vocês foram e serão sempre muito necessários para a construção do ideal de ciência que o mundo precisa. A contribuição de cada um de vocês, tornou possível a conclusão deste trabalho. Muito obrigado, pessoal!

Aos professores e servidores da Universidade Federal do Triângulo Mineiro por toda a contribuição durante o meu processo de formação, e pela inspiração e exemplo de profissionalismo.

Por fim, agradeço a mim, por ser corajoso e ter me permitido a essa nova e grande experiência. Escrevo mais um capítulo lindo de boas histórias para o meu livro da vida.

“...entenda os seus medos, mas jamais deixe que eles sufoquem os seus sonhos. ” (Alice no País das Maravilhas – Lewis Carroll

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Reações de primeira e segunda fase.	12
FIGURA 2. Fluxuograma PRISMA	24

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Esquema de tratamento básico de TB no Brasil	14
TABELA 2. Número de indivíduos incluídos na revisão por gene e grupo étnico	26
TABELA 3. Polimorfismos com diferenças significativas de frequências entre casos e controles em todos os genes, exceto NAT2.	28
TABELA 4. Polimorfismos com diferenças significativas de frequências entre casos e controles no gene NAT2, separados por grupo étnico	34

RESUMO

As populações são marcadas por uma alta variabilidade genética entre os indivíduos, sendo que essa heterogeneidade pode influir diretamente sobre a eficácia dos fármacos e provocar desfechos desanimadores para a clínica. Neste contexto, adotando uma medicina personalizada e considerando-se as particularidades em relação ao perfil genético de cada indivíduo, torna-se possível adequar e aprimorar o tratamento farmacológico, ao passo que essa prática considera também as influências dos farmacogenes isoladamente, e assim, é capaz de otimizar a terapêutica. O tratamento da tuberculose, dentro dessa perspectiva, já foi associado a diversos genes que podem direcionar o tratamento de pacientes acometidos pela patologia. Alguns de seus polimorfismos, que podem estar presentes, tendem a desencadear respostas farmacológicas divergentes, alterando perfis de metabolização, elevando-se os índices de fracasso terapêutico. Etnia é também importante neste contexto, visto que a frequência de polimorfismos varia de população para população. Com isso, tivemos como objetivo identificar polimorfismos nos farmacogenes *NAT2*, *AGBL4*, *ABCB1*, *ABCC2*, *CUX2*, *GSTP1*, *NOS2*, *RIPOR2/FAM65B*, *SLCO1B1*, *TNF*, *XPO1*, *CYP2B6*, *CYP2C19* e *CYP2E1* associados à resposta ao tratamento de Tuberculose e suas implicações clínicas a partir de uma revisão sistemática da literatura, avaliando além disso as possíveis diferenças interétnicas nos dados encontrados. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura cumprindo os padrões estabelecidos pela metodologia PRISMA. As buscas foram realizadas no repositório de referência PubMed e os genes foram selecionados através de uma busca na plataforma PharmGKB, considerando associações ao tratamento de tuberculose por meio de análise e curadoria da literatura disponível. As frequências alélicas foram calculadas e comparadas estatisticamente com o teste qui-quadrado para as diferentes etnias incluídas. Foram incluídos 83 artigos, com um total de 23.291 indivíduos estudados. Como esperado, o gene *NAT2* foi o mais estudado. A análise da representação étnica demonstrou que os Leste-Asiáticos foram os que tiveram maior representação dentre os indivíduos estudados dos trabalhos incluídos. Pudemos observar diferenças significativas na frequência entre os casos, indivíduos acometidos pela Tuberculose e entre os controles, indivíduos livres da patologia, em variantes de 5 genes, sendo eles: *ABCC2*, *CYP2C19/CYP2C9*, *GSTP1*, *NOS2* e *NAT2*. Os resultados encontrados sugerem possíveis alelos protetivos e de risco étnico-específicas, apontando caminhos a serem percorridos.

Palavras-chave: tuberculose; farmacogenética; *CYP*; *NAT2*.

ABSTRACT

Introduction: Populations present high genetic variability among individuals, and this heterogeneity can directly influence drug responses and cause complicated clinical outcomes. In this context, adopting a personalized medicine and considering the peculiarities of the genetic profile of each individual, it is possible to adapt pharmacological prescriptions, while this practice also considers the influence of pharmacogenes, and thus, optimizing therapy. Tuberculosis treatment, within this perspective, has already been associated with several genes that can improve the treatment of these patients. Some of their polymorphisms tend to trigger divergent pharmacological responses, changing metabolism profiles and increasing the rates of therapeutic failure. Ethnicity is also important in this context given that polymorphism frequencies vary for different populations. With this, we aimed to identify polymorphisms in the pharmacogenes, *ABCB1*, *ABCC2*, *NAT2*, *AGBL4*, *CUX2*, *GSTP1*, *NOS2*, *RIPOR2*, *SLCO1B1*, *TNF*, *XPO1*, *CYP2B6*, *CYP2C19* and *CYP2E1* associated with response to tuberculosis treatment and their clinical implications from a systematic review of literature, besides evaluating possible interethnic differences in the data. A systematic literature review was carried out complying with the standards established by the PRISMA methodology (<http://www.prisma-statement.org/>). Searches were performed in the PubMed repository and genes were selected through a search on the PharmGKB platform, considering associations with tuberculosis treatment through analysis of the available literature. Allele frequencies were calculated and statistically compared using the chi-square test for the different included ethnicities. We included 83 articles, covering a total of xx,xxx studied individuals. As expected, the *NAT2* gene was the most studied. Analysis of ethnic representation showed that East Asians were the most represented amongst the studied individuals of the included papers. We were able to find significant differences in case, individuals affected by Tuberculosis and control frequencies, individual free of the pathology of variants of 5 genes, being: *ABCC2*, *CYP2C19/CYP2C9*, *GSTP1*, *NOS2* and *NAT2*. The results obtained suggest possible ethnic-specific protective and risk alleles, pointing paths to be followed by future initiatives to achieve the goal of democratizing the access to Pharmacogenetics.

Keywords: tuberculosis; pharmacogenetics; *CYP*; *NAT2*.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Epidemiologia e tratamento e medicamentos anti- Tuberculose	13
2.1.1 Isoniazida (INH)	14
2.1.2 Rifampicina (RMP)	14
2.1.3 Pirazinamida (PZA)	15
2.1.4 Etambutol (EMB)	15
2.2 Farmacogenética	15
2.3 Reações de fase I e II e Sistema Mono-oxigenase P450	16
2.4 Arilamina N – acetil transferase (NAT2)	18
2.5 Genes <i>CYPs</i>	19
2.6 Genes codificantes de transportadores	20
2.7 Genes codificantes de enzimas antioxidantes	21
2.8 Genes codificantes de proteínas relacionadas à interação celular	21
3. OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVO GERAL	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4. METODOLOGIA.....	24
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	25
5.1 <i>ABCC2</i>	29
5.2 Haplótipo <i>CYP2C19/CYP2C9</i>	29
5.3 <i>GSTP1</i>	30
5.4 <i>NOS2</i>	31
5.5 <i>NAT2</i>	32
6. LIMITAÇÕES	36
7. CONCLUSÃO.....	36
8. REFERÊNCIAS.....	37

1. INTRODUÇÃO

As populações são marcadas por uma alta variabilidade genética entre os indivíduos, sendo que essa heterogeneidade pode influir diretamente sobre as respostas-fármacos, e provocar desfechos desanimadores para a clínica. Na população européia, por exemplo, diversos estudos já foram realizados avaliando a interferência dessa etnia em vários tratamentos. Neste contexto, adotar uma medicina personalizada, considerando-se as particularidades em relação ao perfil genético de cada indivíduo, torna-se possível adequar as prescrições farmacológicas, ao passo que essa prática considera também as influências dos farmacogenes isoladamente, e assim, é capaz de otimizar a terapêutica (SCUDELER; RODRIGUES-SOARES, 2020).

Ocorre que em uma terapia, uma dose de fármaco não é eficientemente capaz de produzir uma resposta terapêutica adequada, ainda que sob uma mesma posologia. Muitas considerações precisam ser avaliadas em relação ao perfil farmacocinético inter e intraindividual, sendo que, em muitos casos, a ação de um medicamento pode ser alterada em virtude de diferenças de absorção, distribuição, metabolismo ou excreção. Tais condições podem ser agravadas por outros fatores como a etnia, sendo que indivíduos classificados em uma mesma população partilham de uma herança genética comum. Dito isso, os genes podem influenciar na cinética de fármacos, e mais incisivamente sobre a expressão de proteínas relacionadas nas etapas, desde a absorção até a eliminação completa dessas substâncias. Essa problemática, quando não observada, pode causar problemas sérios na eficácia, podendo ser acompanhada de reações adversas não previstas, e na pior das hipóteses, levar o indivíduo a óbito (RANG & DALE, 2020).

Diversas patologias apresentam esses inconvenientes como um dos principais agentes dificultadores durante o tratamento, como o câncer de mama que devido aos seus subtipos moleculares e até mesmo a morfologia provocam implicações clínicas diferentes entre um paciente e outro. Em relação ao tratamento da tuberculose, dentro dessa perspectiva, já foi associado a diversos genes que podem direcionar a clínica de pacientes acometidos pela patologia. Alguns de seus polimorfismos, que podem estar presentes, tendem a desencadear respostas farmacológicas divergentes, alterando perfis de metabolização, elevando-se os índices de fracasso terapêutico (CARVALHO, 2018; HOFF; HAN, 2019).

De acordo com o banco de dados PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>), responsável por verificar e analisar dados farmacogenéticos, os genes *NAT2*, *AGBL4*, *ABCB1*, *ABCC2*, *CUX2*, *GSTP1*, *NOS2*, *RIPOR2*, *SLCO1B1*, *TNF*, *XPO1*, *CYP2B6*, *CYP2C19* e *CYP2E1* são os farmacogenes de maior interesse clínico para tratamento da

tuberculose com polimorfismos já descritos. No entanto, não existe ainda uma *guideline* que possa nortear com mais clareza as condutas clínicas com o intuito de melhorar o combate à patologia. Por isso, o objetivo do trabalho será avaliar a influência de polimorfismos dos genes de associados ao tratamento da Tuberculose.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia e tratamento e medicamentos Antituberculose

A Tuberculose (TB) está entre as doenças infecciosas com maior taxa de mortalidade mundial e é causada pelo agente etiológico *Mycobacterium tuberculosis* sendo transmitida de pessoa a pessoa por meio de aerossóis que são expelidos pela tosse, espirro e fala de indivíduos com a doença já ativa. A tuberculose pode acometer diversos órgãos (tuberculose extrapulmonar), sendo os pulmões os principais alvos. Ela possui uma distribuição heterogênea pelo mundo, porém com maior frequência em países sub-desenvolvidos (BRASIL, 2021; ZHANG *et al.*, 2020). Em 2016, estima-se que houve mais de 6 milhões de indivíduos acometidos pela doença, e quase 1 milhão e meio evoluíram para o óbito. Além disso, foi relatado o surgimento, em 2019, de 10 milhões de novos casos (HUERTA-GARCÍA *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2019; LEVANO *et al.*, 2021).

Segundo Santos e Cols. (2019), em 2018, foram notificados mais de 70 mil novos casos no Brasil, representando um coeficiente de incidência de quase 35 casos/100 mil habitantes e no mesmo ano nos estados Rio de Janeiro e Amazonas, estes índices foram ainda mais expressivos, já que as taxas se mostraram de 66 e 72 casos, respectivamente para a mesma proporção avaliada. Em 2021, a TB foi responsável por mais de 1 milhão de óbitos no Brasil (BRASIL, 2021)

O tratamento das infecções provocadas por *M. tuberculosis* é bastante complexo e, quando associado às questões de transmissibilidade da doença, torna o processo clínico ainda mais preocupante. O protocolo terapêutico exige uma sistematização combinatória entre os antimicrobianos durante um longo período (no mínimo 6 meses). No Brasil, o Manual de recomendações para o controle da Tuberculose elaborado pelo Ministério da Saúde condutas, exceto a meningoencefálica recomenda como primeira linha de tratamento: a Isoniazida (INH), a Pirazinamida (PZA), a Rifampicina (RMP) e o Etambutol (EMB), onde estes são administrados sob a forma farmacêutica de comprimidos em doses fixas com combinação desses 4 medicamentos como demonstrado na Tabela 1 e tornam-se muito comuns (BRASIL, 2021; HUERTA-GARCÍA *et al.*, 2020; MURRAY, 2017).

Tabela1. Esquema de tratamento básico de TB no Brasil. O número anterior à sigla indica a quantidade de meses de tratamento; dose por comprimido: R (Rifampicina) = 150mg; H (Isoniazida)= 75mg; Z (Pirazinamida)= 400mg; E (Etambutol)=275mg.

Esquema	Fármacos	Peso	Dose	Meses
RHZE	RHZE	Até 20kg	R: 10mg/kg/dia H: 10mg/kg/dia Z: 35mg/kg/dia E: 25mg/kg/dia	2
Fase intensiva		20-35kg	2 comprimidos	
		36-50kg	3 comprimidos	
		> 50kg	4 comprimidos	
RH	RH	Até 20kg	R: 10mg/kg/dia H: 10mg/kg/dia	4
Fase de manutenção		20-35kg	2 comprimidos	
		36-50kg	3 comprimidos	
		> 50kg	4 comprimidos	

Fonte: BRASIL, 2021.

2.1.1 Isoniazida (INH)

A Isoniazida é o pró-fármaco que apresenta a melhor atividade anti-microbiana, com função restrita às micobactérias. Todavia, sua taxa de resistência, quando comparada aos demais, é relativamente alta, de 10% em uma óptica mundial (YULIWULANDARI *et al.*, 2021).

De acordo com Murray (2017) este pró-fármaco atua no crescimento microbiano (bacteriostático), sendo conhecido ainda pela sua eficácia de eliminação de micro-organismos intracelulares e capacidade de penetração em lesões tuberculosas que provocam necroses caseosas nos indivíduos acometidos. A isoniazida é absorvida no trato gastrointestinal e se distribui através dos tecidos e fluidos corporais.

2.1.2 Rifampicina (RMP)

A RMP, também conhecida como Rifampina, foi introduzida como medicamento antiTB em meados de 1960, sendo uma grande revolução para o tratamento de TB, pois contribuiu na redução do tempo de tratamento e melhorou as taxas de cura, acima de 95% (MEDELLIN-GARIBAY *et al.*, 2020). Seu mecanismo de ação ocorre pela ligação e inibição de RNA polimerase DNA-dependente nas células procariotas. Ela é administrada oralmente onde, após isso, se torna amplamente distribuída nos tecidos e fluidos corporais.

A RMP é metabolizada no fígado, onde a sua forma ativa é o metabólito 25-desacetilrifampina sendo excretada inalteradamente por vias biliar e renal (THOMAS *et al.*, 2020). De acordo com Rang & Dale (2020) é um pró-fármaco com baixo potencial de efeitos adversos, no entanto, pode comprometer o sistema hepático acompanhado de icterícia, ocasionando em alguns casos, o óbito do indivíduo.

2.1.3 Pirazinamida (PZA)

A Pirazinamida é um fármaco de atividade ótima em pH ácido e seu mecanismo de ação está relacionado com a inibição de síntese de ácidos graxos, onde esta reação ocorre após a fagocitose dentro dos macrófagos, então, é altamente eficaz em regiões intracelulares. A PZA é de administração oral e amplamente distribuída, penetrando nas meninges. Ela é excretada por filtração glomerular no espaço renal. É uma droga em que seus efeitos adversos incluem gota, em decorrência das altas concentrações de uratos no plasma, além de transtornos gastro-intestinais seguidos de mal-estar e febre. Os seus efeitos mais severos estão relacionados ao fígado, e por isso, para a sua utilização clínica, é necessária avaliação do tratamento com ajuste de dosagens, já que os danos hepáticos são evidentes quando utilizadas em altas doses (RANG & DALE, 2020).

2.1.4 Etambutol (EMB)

O EMB é bastante similar à INH, pois a sua atividade restringe-se apenas às micobactérias. Sua ação desencadeia um efeito bacteriostático inibindo a síntese micobacteriana da parede celular após 24 horas da administração. Esse antibiótico possui uma particularidade sobre a sua utilização, requerendo uma associação obrigatória com outro antimicrobiano, já que ele, quando utilizado sozinho, confere resistência. Ele é administrado apenas por via oral, sendo a sua metabolização parcial, é captado na corrente sanguínea pelos eritrócitos, onde é liberado lentamente, e depois excretado na urina. Os efeitos adversos são pouco comuns sendo o principal relacionado a alteração da função hepática (RANG & DALE, 2020).

2.2 Farmacogenética

A farmacogenética (FGx) é uma ciência integrante da farmacologia e da genética que incide sobre os estudos de variabilidade gênica interindividual visando avaliar de maneira mais concisa as respostas medicamentosas sob influências de variantes genéticas específicas, conferindo melhores adequações às terapias para diminuir as reações adversas, realizar ajuste de dosagens e maximizar os efeitos benéficos para os pacientes, devido a influência da variabilidade gênica interindividual na resposta farmacológica (SUN et al., 2020).

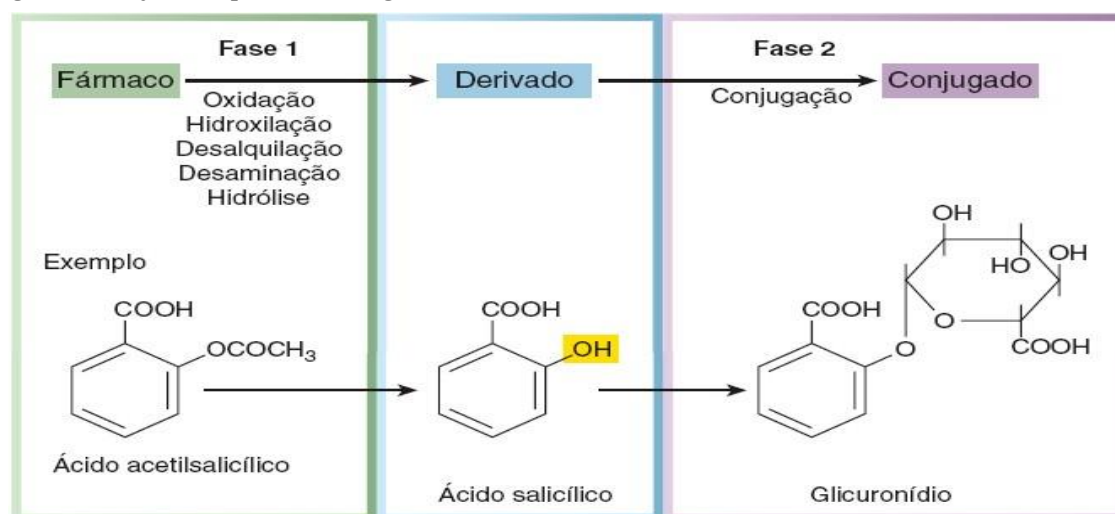
De maneira geral, principalmente no contexto da TB, a elucidação dessa problemática acerca do tratamento torna-se um caminho promissor afim de aumentar o sucesso terapêutico, eliminando não adesões ao tratamento farmacológico, garantindo ainda uma medicina personalizada. Neste sentido, existem muitos polimorfismos genéticos associados às principais drogas de ação terapêutica para esta doença que podem causar intercorrências durante o processo de absorção, distribuição, metabolização e outras reações interligadas ao percurso de fármacos no organismo até o seu sítio de ação, podendo inclusive, alterar a fisiologia do metabolismo dos indivíduos (MEDELLIN-GARIBAY *et al.*, 2020).

2.3 Reações de fase I e II e Sistema mono-oxigenase do citocromo P450

O processo de metabolização de fármacos e substâncias xenobióticas em metabólitos hidrofílicos, ou seja, maior afinidade com a água, é uma das etapas de um complexo interligado de reações inseridas na farmacocinética, juntamente, à absorção, distribuição e excreção formando o que é denominado pela sigla ADME (RANG & DALE, 2020).

Em geral, as reações de metabolização de fármacos transformam os fármacos em metabólitos mais polares para que assim consigam ser excretados mais facilmente através da eliminação renal. Esse processo de biotransformação ocorre principalmente no fígado e apresenta duas fases (Figura 1). Na primeira, acontece uma introdução de um grupo hidrofílico, normalmente, um grupo hidroxila (-OH) tornando o processo mais funcional, que facilita a ligação de conjugação na fase posterior. Enquanto na fase II, as reações de conjugação formam macromoléculas, possuindo como principal característica a produção de componentes inativos, *a priori*. Assim, logo após iniciado o processo de inserção do grupamento adequado (grupo hidroxil, tiol ou amino), a ocorrência da conjugação torna-se mais susceptível e de acordo com o grupamento químico que for inserido (glicuronil, sulfato, metilo ou acetilo) ela será denominada, glicuronidação, sulfonilação, metilação e acetilação, respectivamente (BATISTA, 2021; RANG; DALE, 2020).

Figura 1 Reações de primeira e segunda fase.



Fonte: RANG & DALE, 2020.

Diversos genes, como o *NAT2*, devido ao seu grau polimórfico podem exibir diferentes padrões de acetilação, e por isso, a forma como indivíduos em tratamento de TB metabolizam os medicamentos pode tornar-se bastante perigoso. Isto, porque o tempo mínimo de contato que é necessário com o sítio de ação, muitas vezes é acelerado ou interrompido mais rapidamente (acetiladores rápidos e lentos), alterando a eliminação de drogas como a INH.

Alguns estudos indicam uma associação de tendência a desenvolver problemas decorrentes do uso dessas drogas, como a INH, onde a concentração da droga é vista mais aumentada em pacientes com o alelo *6 como demonstrado por Ungchoeroen e cols. (2020). Em relação ao seu metabolismo, que envolve acetilação, a INH é estrito - dependente de características genéticas, pois são elas que determinam se um indivíduo é acetilador lento, intermediário ou rápido; as melhores respostas são realizadas pelos classificados como lentos devido ao tempo de meia-vida, que neste caso, é de 3 horas e não de apenas 1 hora como ocorre nos acetiladores rápidos (MURRAY, 2017). Já, Yuliwundari e cols. (2021) evidenciaram uma associação do alelo *4 do *NAT2* em pacientes da Indonésia, apontando-o como um forte marcador para resistência à INH.

O fígado é um órgão de extrema importância em ambas as fases, e é também nele o principal local de ocorrência do sistema Mono-oxigenase P450. É na região hepática que ocorre a maioria da síntese proteica, dentre elas podemos destacar a albumina (proteína mais abundante no líquido plasmático, sendo importante na manutenção do volume de plasma circulante e também no equilíbrio ácido-base do organismo, ela é ainda carreadora de outras proteínas, de ácidos graxos, de bilirrubina não conjugada, de íons, de drogas, e pelo controle do pH sanguíneo). Além disso, o fígado é o responsável por

metabolizar aminoácidos e lipídios para fornecer energia e atua diretamente no sistema de tivação dos pró-fármacos, bilirrubina e drogas, de maneira em geral. O fígado recebe sangue venoso do intestino, por isso, todos os produtos da digestão, além das drogas ingeridas e xenobióticos (substâncias estranhas no organismo), passam pelo fígado antes de entrarem na circulação sistêmica.

Segundo RANG & DALE (2020), o fígado é responsável pela maioria das atividades de aporte para as reações de segunda fase, tendo como principal resultado a adição de um átomo de oxigênio (oxigênio molecular) aos xenobióticos para formação de um produto hidroxilado(FOH) com conversão do outro átomo de oxigênio em água. Na oxidação pelo citocromoP450 são necessários um fármaco- substrato uma enzima do grupo P450, oxigênio molecular, coenzimas de função de redução NADPH e NADPH-P450 redutase(flavoproteína) (RANG; DALE, 2020).

2.4 Arilamina-N-Acetil transferase (NAT2)

A Arilamina-N-acetiltransferase (NAT2) é uma importante enzima de fase II responsável pela metabolização e desintoxicação de drogas, localizada no citosol, e utiliza a Acetil- CoA como fator endógeno (KATZUNG; TREVOR, 2016). Na espécie humana, é codificada pelo gene de mesmo nome, *NAT2*; e que possui um homólogo *NAT1*. Para este trabalho, seguiremos apenas com o *NAT2* que é responsável por reproduzir três diferentes fenótipos em relação ao tipo de acetilação: rápido; considerado o tipo selvagem; que é aquele em que o indivíduo apresenta o fenótipo comum ou inalterado, além do intermediário e lento. Sendo assim, os acetiladores rápidos metabolizam de forma muito elevada os fármacos após a sua administração, inviabilizando a concentração mínima que possibilite os efeitos terapêuticos, favorecendo a sua excreção sem até mesmo alcançar a janela terapêutica. Já os acetiladores lentos, elevam a biodisponibilidade do fármaco, aumentando-se os níveis séricos no organismo, provocando consequentemente os efeitos tóxicos no indivíduo, mesmo sob utilização da dose normal (BORGES-OSÓRIO, 2013; YULIWULANDARI *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2020; STRACHAN; READ, 2013).

Segundo Yadav (2019), os polimorfismos do *NAT2* podem gerar não apenas os perfis de acetilação, mas também, provocar alterações na atividade enzimática que implicam de maneira significativa na clínica. No caso da TB, em que todos os fármacos são essencialmente metabolizados pela *NAT2* essa condição torna-se ainda mais preocupante. De acordo com estas classificações, diferentes indivíduos podem exibir respostas farmacológicas divergentes. Além disso, podem desenvolver intercorrências particulares perante o seu fenótipo.

Neste sentido, no tratamento da TB, o tipo acetilador lento pode ser associado aos efeitos tóxicos atrelados a uma maior incidência de desenvolvimento de injúria hepática decorrente das drogas que são utilizadas, enquanto que os acetiladores rápidos, à falha terapêutica devida a excreção de forma rápida do fármaco favorecida pela exacerbação do metabolismo. Porém, o inconveniente, neste caso, é a falha terapêutica oriunda da baixa disponibilidade de INH no sítio de ação, pois por serem naturalmente, mais rápidas as reações de fase II, quando associadas a um acetilador rápido, tornam a biotransformação de fármacos ainda mais eficiente (KATZUNG; TREVOR, 2016; YULIWULANDARI et al., 2021). Além disso, atualmente já se sabe que certas reações que envolvem conjugação, como é o caso da N-acetilação da INH podem gerar espécies reativas de oxigênio responsáveis pela toxicidade de fármacos (KATZUNG; TREVOR, 2017).

2.5 Genes CYPs

As enzimas do complexo citocromo P450 são hemoproteínas que compreendem um vasto grupo em que estão inseridos cerca de 60 genes CYPs, distribuídos em mais de 70 famílias na espécie humana. (XING *et al.*, 2021; STRACHAN; READ, 2013).

Segundo STRACHAN; READ (2013), as CYPs recebem este nome pelo fato de possuírem um sítio de ação ferro-enxofre com um espectro de absorção com pico em 450 nm; e os genes recebem o nome como *CYP2B6* (citocromo P450, família 2, subfamília B, polipeptídeo 6), sendo que cada gene CYP codifica uma enzima específica. A diferenciação dessas enzimas, as quais os genes que as codifica possui o mesmo nome, se dá pela sequência de aminoácidos, na especificidade das reações, em que funcionam como catalizadores, sensibilidade a agentes indutores e inibidores (RANG; DALE, 2016). Além disso, são também responsáveis pela metabolização de substâncias endógenas e exógenas, e participam ativamente na transformação de agentes lipofílicos em formas hidrofílicas ou polares, tornando-as mais facilmente excretadas pelo organismo (GUENGERICH, 2017; XING *et al.*, 2021; RANG; DALE, 2016).

Na espécie humana, em especial notoriedade, é imprescindível considerar a vasta pluralidade de variações interindividuais das enzimas P450, dado que elas apresentam uma grande importância terapêutica, principalmente relacionadas à metabolização de xenobióticos. Neste sentido, inserem-se os polimorfismos genéticos, que são variantes genéticas com frequência acima de 1%, que perduram em uma população ao longo de várias gerações e podem interferir substancialmente na terapia (RANG; DALE, 2016).

Para este trabalho, os genes CYPs que serão investigados são: *CYP2B6*, *CYP2C19* e *CYP2E1*. Segundo WANG et al. (2017), os polimorfismos rs374527T, 516G>T podem

estar associados, juntamente a outros fatores, à tendência de reações adversas decorrentes da utilização de anti-TB's para o gene *CYP2B6*. E em outro estudo, realizado por Barliana e Cols (2021) o rs3813867C apresentou associação com INH em que o polimorfismo alterou o processo de oxidação da acetil hidrazina desencadeando substâncias hepatotóxicas com influência direta na eficácia do tratamento sob ação do *CYP2E1*. No caso do *CYP2C19*, o rs4986893A foi demonstrado que por caracterizar um códon de parada prematuro provoca uma proteção significativa da enzima em pacientes leste-asiáticas conferindo um menor risco de desenvolver a TB (FENG et al., 2012).

2.6 Genes codificantes de transportadores

Os genes classificados como codificantes de transportadores são assim denominados, pois as proteínas que os integra ligam-se às moléculas de Adenosina Trifosfato (ATP) e utilizam a sua energia para conduzir o transporte de diversas moléculas através das membranas celulares (THOMAS et al., 2020; CARVALHO, 2018).

Neste grupo de genes, os que fazem parte deste estudo são *ABCB1*, *ABCC2*, *SLCO1B1* e *XPO1*. Os genes ABCs (cassetes ligantes de ATP), os quais se inserem o *ABCB1*, também conhecido como *MDR1* e o *ABCC2* são responsáveis por codificar a maioria dos aminoácidos para Glicoproteína-P, que por sua vez, tem a função de controlar os solutos ou íons entre as membranas intra e extracelulares. Eles são expressos em vários tecidos e quaisquer alterações na função Glicoproteína-P pode alterar a biodisponibilidade, distribuição e liberação de fármacos. O *ABCB1* apresenta um polimorfismo do tipo sem sentido, quando há uma alteração do códon em que este, normalmente é um códon de parada como o caso do rs2032582 bastante atuante nesse processo (FATIGUSO et al., 2016; THOMAS et al., 2020).

Segundo PONTUAL e cols. (2017), o rs2032582 localizado no éxon 21 não tem nenhuma associação com resistência anti- TB. Enquanto para um outro estudo o rs2677A mostrou uma associação de resistência pela substituição do aminoácido 893Ala/Tyr gerando efeitos não desejáveis, tais como lesões hepáticas, em pacientes sob o uso de EMB e RMP (RODRÍGUEZ-CASTILLO et al., 2015). O gene *ABCC2* integra uma família na qual existem outros 12 genes, todos expressos no fígado, e codificados por proteínas que se associam à resistência a múltiplos fármacos. O rs3740065G foi associado à presença de hepatotoxicidade decorrente do uso de anti-TB devida a sua parcela de contribuição no aumento de expressão de MRP2 atuando como potencializador dos efeitos hepatotóxicos (BAI et al., 2020).

Já o *SLCO1B1* é um gene cuja sua função restringe-se à regulação da atividade de absorção de substâncias na região hepática e eliminação de drogas, e por isso, ele é

muito importante em estudos acerca da RMP, já que ela é um forte substrato da proteína. Em um estudo apontado por Allegra e cols (2017), o rs4149056C foi associado a uma elevada concentração plasmática de RPM em pacientes com TB (ALLEGRA et al., 2017; KIM et al., 2021; THOMAS et al., 2020).

2.7 Genes codificantes de enzimas antioxidantes

Neste grupo gênico estão inclusos o *GSTP1* e o *NOS2*. O *GSTP1* faz parte de uma grande família responsável pela detoxificação de um complexo de xenobióticos e carcinógenos. Sobre ele é interessante mencionar que indivíduos com baixa atividade GST podem desenvolver incapacidades de lidar com altas concentrações de medicamentos, uma vez que a fase II, relacionada a detoxificação, envolve a conjugação com a glutatona (STRACHAN & READ, 2013). Wu e cols. (2016) mostraram em um estudo que o rs1965A demonstrou uma associação com desenvolvimento de reações adversas por uso de anti- TB provocado por metilação exacerbada. Já o *NOS2* é um gene que executa a mediação biológica em diversos processos incluindo atividades de neurotransmissão, além de funções antitumoral e antimicrobianas. Ele é o codificador da enzima Óxido Nítrico Sintase que é expressa no fígado, um dos polimorfismos mais estudados do gene é o rs11080344 em que o genótipo CC é bastante associado com maiores tendências ao desenvolvimento de toxicidade hepática em pacientes tratados com INH e RMP do que aqueles que apresentam os genótipos CT e TT (NANASHIMA et al., 2012; SUN et al., 2020).

2.8 Genes codificantes de proteínas relacionadas à interação celular

Nesta classe de genes, incluem-se o *TNF*, *CUX2*, *RIPOR2* e *AGBL4*, em que estes estão intimamente relacionados às atividades envolvidas com algum tipo de interação celular.

A respeito disso, o Fator de Necrose Tumoral (*TNF- α*), o principal representante da Superfamília do *TNF*, o qual está conectado a uma variedade de atividades fisiológicas em que, dependendo de suas concentrações no organismo, podem causar alguma injúria ou fortes infecções no indivíduo, em contrapartida, em situações ideais geram uma proteção imunológica a patologias, incluindo a TB (HUANG et al., 2019) Desta forma, orchestra-se quatro etapas fundamentais com este objetivo: ativação de macrófagos (i), formação e manutenção do granuloma tuberculoso (ii), regulação da reposta imune (iii), e por fim, a regulação, diferenciação, ativação e apoptose de células ósseas (iv) (HUANG et al., 2019).

O *CUX2*, sinônimo a *CUTL2* é um gene codificador de uma proteína que possui um homeodomínio e três domínios CUT sendo a sua principal função relacionada com

atividades de ligação ao DNA. Está ainda, diretamente envolvido no controle de produção de células neuronais e em sua diferenciação, de forma mais específica, na síntese de dendritos e camadas corticais. O alelo G do rs7958375 desse gene em relação ao tratamento de TB está condicionado a apresentar uma maior chance de reação adversa no fígado em pacientes que utilizam RMP (BARINGTON et al., 2018; PETROS et al., 2016). Já o *RIPOR2*, também conhecido como *FAM65B*, age na regulação e diferenciação de mioblastos, e outros tipos celulares, como as células ciliadas, contribuindo ainda, na proliferação de linfócitos T e polarização de neutrófilos, quimiotaxia, sendo um gene de função altamente envolvido nos processos de miogênese. Sabe-se ainda que ele desempenha uma participação sobre o processo de inflamação hepática, e que os SNPs de maior implicação clínica são o rs10946737 sendo o alelo G intimamente associado ao risco de acometimento do fígado em decorrência do uso de RMP. Em contrapartida, para o rs10946737, o risco está mais pronunciado para o alelo A (PETROS et al., 2016).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Identificar polimorfismos nos farmacogenes *NAT2*, *AGBL4*, *ABCB1*, *ABCC2*, *CUX2*, *GSTP1*, *NOS2*, *RIPOR2*, *SLCO1B1*, *TNF*, *XPO1*, *CYP2B6*, *CYP2C19* e *CYP2E1* associados à resposta ao tratamento de Tuberculose e suas implicações clínicas a partir de uma revisão sistemática da literatura.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar estudos que tiveram como objetivo verificar a relação entre polimorfismos nos genes estabelecidos e resposta ao tratamento de Tuberculose;
- Verificar frequências de polimorfismos associados ao tratamento de Tuberculose em grupos étnicos em uma óptica mundial;
- Identificar lacunas a serem preenchidas para a otimização do tratamento da Tuberculose com informações genéticas.

4. METODOLOGIA

Esta revisão seguiu a declaração PRISMA (PAGE et al., 2021), figura 02. Primeiramente, foi realizada uma busca na base de dados PharmGKB referente aos fármacos anti- tuberculose: isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, selecionando genes candidatos que pudessem de alguma forma interferir no metabolismo/transporte/respostade tais drogas, resultando nos seguintes 14 genes: *NAT2*, *AGBL4*, *ABCB1*, *ABCC2*, *CUX2*, *GSTP1*, *NOS2*, *RIPOR2*, *SLCO1B1*, *TNF*, *XPO1*, *CYP2B6*, *CYP2C19* e *CYP2E1*. Posteriormente, foi realizada a busca de artigos na base de dados PubMed® utilizando ostermos: "<Nome do gene> + polymorphism + tuberculosis". Não foram aplicados filtros e foram considerados os estudos publicados até fevereiro de 2022.

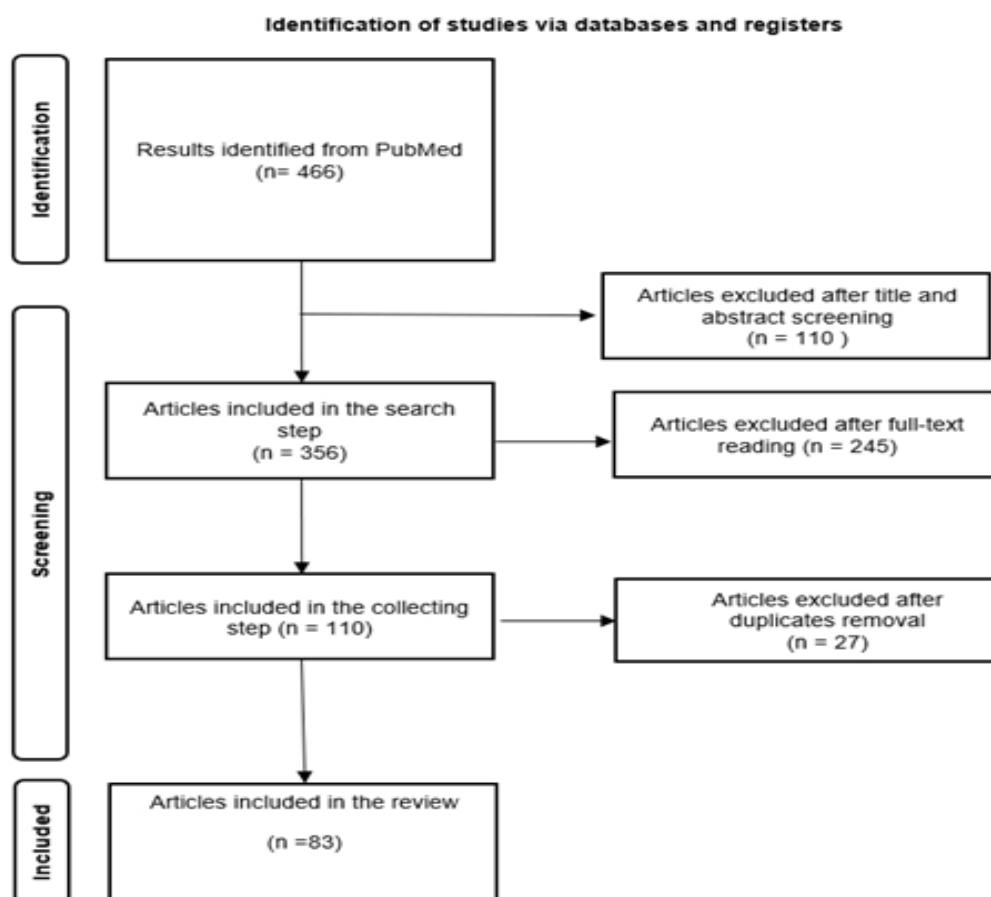


Figura 02. Fluxuograma PRISMA.

Os critérios de inclusão foram: (1) estudos que incluíssem apenas sujeitos humanos; (2) artigos que considerassem a resposta a medicamentos anti-tuberculose; (3) artigos que apresentassem a frequência de qualquer variante dos genes selecionados. Os critérios de exclusão foram: (1) estudos com modelos animais; (2) revisões de literatura; (3) estudos que não atendiam aos critérios de inclusão.

Os grupos étnicos foram divididos em 9 grandes grupos: Africanos, Norte-africanos, Europeus, Leste-asiáticos, Sul-asiáticos, Sudeste-asiáticos, Médio-orientais,

Miscigenados e Não informado. Esta divisão foi feita tendo em conta as diferenças genéticas entre populações pertencentes ao mesmo continente, como a Ásia e a África (NAKANISHI et al., 2022).

As frequências dos alelos foram calculadas por média ponderada e foi aplicado o teste do qui-quadrado (χ^2) com correção de Yates para verificar as diferenças de frequência entre casos, pacientes em tratamento acometidos pela tuberculose e controles, indivíduos livres da patologia. Todos os testes estatísticos foram realizados na linguagem R® (R CORE TEAM, 2020) utilizando um script *in house*. A nomenclatura das variantes foi padronizada de acordo com o PharmVar (PHARMVAR, [s. d.]) e NCBI-dbSNP (HOME - SNP - NCBI, [s. d.]) para evitar ambiguidade.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a busca no Pubmed foram encontrados 466 artigos e, após todas as triagens, 83 artigos foram incluídos para a coleta. Os dados dos 83 estudos finais estão resumidos na Tabela 02, no que diz respeito aos genes e número de indivíduos, agrupados por grupo étnico, resultando num total de 23.291 indivíduos incluídos.

Tabela 2: Número de indivíduos incluídos nesta revisão por gene e grupo étnico. Número de artigos incluídos por gene.

Grupo étnico	ABCB1	ABCC2	AGBL4	CUX2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2E1	FAM65B	GSTP1	NAT2	NO S2	SLCO1B1	TN F	XP O1
Miscigenados					220		247			1826				
Europeus										202				
Leste-asiáticos	225	972	705	705	719	1037	3007	705	514	4955	1184	1786		942
Sul-asiáticos							3101			2301				
Sudeste-asiáticos	50						566			1683				
Africanos			402					402		761		265		
Norte Africanos							71							
Médio- orientais										100				
Não-informados	317						1106		254	638			306	
TOTAL	592	972	1107	705	939	1037	8098	1107	768	12466	1184	2051	306	942
Número de artigos	4	2	2	1	3	3	29	2	2	51	3	6	1	1

* Número de indivíduos podem não corresponder às tabelas de p-valor porque nem todos os polimorfismos tinham informações suficientes para realizar o teste qui-quadrado.

A representação étnica, no contexto da farmacogenética, tem uma importância considerável, pois a frequência de polimorfismos notáveis varia entre as populações (RODRIGUES-SOARES et al., 2020). Deste modo, analisar e compreender este aspecto é importante para traduzir resultados de pesquisas na prática clínica. Numa perspectiva continental, a Ásia foi a mais representada em número de indivíduos, presente em todos os genes analisados. A Europa teve um menor número de indivíduos analisados do que o esperado (BORRELL et al., 2021). No entanto, estes números são coerentes com a taxa de incidência da tuberculose comunicada pela OMS no "Global Tuberculosis Report 2022", indicando que a Ásia é um continente de elevada incidência, enquanto as taxas da Europa são baixas.

As frequências alélicas foram comparadas estatisticamente entre casos e controles, nos casos em que havia um número satisfatório de indivíduos e os valores de frequência alélica/genotípica estavam disponíveis. Como os genes *RIPOR2/FAM65B*, *TNF*, *SLCO1B1*, *ABCB1*, *XPO1*, *CYP2E1*, *CYP2B6*, *AGBL4* e *CUX2* não apresentaram diferenças significativas, seus resultados estão disponíveis nos Anexos. Aqui, vamos discutir os resultados significativos dos genes *ABCC2*, *CYP2C19/CYP2C9*, *GSTP1*, *NOS2* (Tabela 3) e *NAT2* (TABELA 4).

Tabela 3. Polimorfismos com diferenças significativas de frequências entre casos e controles em todos os genes, exceto NAT2. F. A= Frequência Alélica.

Gene	Polimorfismo	F.A Casos (N)	F.A Controles (N)	p-valor	Referências
ABCC2	rs3740065.G	0.262 (118)	0.372 (626)	0.029604351	(BAI <i>et al.</i> ,2012)
CYP2C19/CYP2C9	ht3*	0.034 (59)	0.187 (155)	0.00858617	(KIM <i>et al.</i> , 2012)
GSTP1	rs1695.A	0.892 (144)	0.803 (370)	0.02857731	WU <i>et al.</i> , 2016)
NOS2	rs3730013.T	0.476 (41)	0.289 (116)	0.038953123	LI <i>et al.</i> , 2018)
	rs3794763.A	0.316884 (677)	0.265895 (898)	0.029658	SUN <i>et al.</i> , 2020)
	rs3794764.A	0.298261 (520)	0.218471 (664)	0.03814	LI <i>et al.</i> ,2018; NANASHIMA <i>et al.</i> , 2012; SUN <i>et al.</i> , 2020)
	rs4795067.G	0.392 (502)	0.235 (582)	0.000000151	(AN <i>et al.</i> ,2012; SUN <i>et al.</i> , 2020)
	rs944725.T	0.341631 (718)	0.276814 (1014)	0.005271	(AN <i>et al.</i> ,2012; SUN <i>et al.</i> , 2020)

5.1 *ABCC2*

O *ABCC2* (ATP-binding cassette, sub-family C, member 2), *cMOAT* ou *MRP2*, é um membro da subfamília de genes *ABCC*, ao lado de outros 12 membros, que codificam um transportador ativo de membrana celular de mesmo nome (JEMNITZ et al., 2010). Devido à sua expressão na membrana apical de diversas células polarizadas, como hepatócitos, células dos túbulos proximais dos rins e células do epitélio intestinal, a proteína *ABCC2* é responsável por controlar o efluxo de diversos substratos, especialmente substâncias endógenas conjugadas e xenobióticos nas fases finais da desintoxicação (NIES; KEPPLER, 2007).

Mutações no gene *ABCC2* podem levar a uma doença hereditária rara chamada síndrome de Dubin-Johnson, que se expressa por uma capacidade prejudicada de eliminar a bilirrubina conjugada (BRUCKMUELLER; CASCORBI, 2021). Devido a essas características, especialmente por ser uma bomba de efluxo, somadas ao fato de que os medicamentos contra a tuberculose podem levar a efeitos colaterais adversos quando acumulados no organismo, a *ABCC2* pode ser uma candidata a uma investigação mais aprofundada (ALPANA et al., 2015; KIM et al., 2012).

Devido às elevadas taxas de incidência de hepatotoxicidade induzida por tratamentos anti-TB, atingindo números superiores a 10%, Bai et al. investigaram a possível correlação entre os genes *ABCC* e a hepatotoxicidade devida ao tratamento anti-TB na região ocidental da China (BAI et al., 2020). Foram incluídos 746 pacientes, sendo que 118 deles apresentavam sintomas compatíveis com o quadro. Foram analisadas 39 variantes de nucleótido único, distribuídas pelos 13 genes *ABCC*. Após a correção de Bonferroni, *ABCC2* rs3740065 foi a única variante com um valor p significativo de 0,049 (IC 95%) e Odds Ratio de 0,6 para o alelo menor (G), portanto, relacionado a um fator de proteção contra a hepatotoxicidade induzida por anti-TB. Além disso, os genótipos GG e GA foram relacionados com uma diminuição do risco de hepatotoxicidade induzida por fármacos anti-TB, num modelo dominante (OR, 0,46; IC 95%, 0,31-0,69; P=,005 após correção de Bonferroni). Os autores discutiram os seus esforços para isolar a genotipagem de outras variáveis, como a idade, o sexo ou o desequilíbrio de ligação com outros genes que se sabe terem impacto na eficácia dos fármacos anti-TB.

5.2 Haplótipo *CYP2C19/CYP2C9*

As enzimas do citocromo P450 (CYP) possuem muitos substratos e, no que diz respeito ao metabolismo de fármacos, estão relacionadas a reações de oxidação e redução

(MANIKANDAN; NAGINI, 2017), com o objetivo de desintoxicar o organismo. As enzimas CYP são codificadas por genes homônimos, os quais são conhecidos por serem muito polimórficos (PHARMVAR, [s. d.]). Dentre eles, *CYP2C19* e *CYP2C9* são dois dos genes mais variáveis e estudados, e suas variantes estão associadas à resposta medicamentosa de muitas classes de tratamentos (PHARMGKB, [s. d.]).

Um estudo realizado por Kim e colaboradores na Coreia do Sul incluiu 221 pacientes diagnosticados com tuberculose pulmonar e/ou pleural que receberam medicamentos anti-TB de primeira linha (isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida) de sete hospitais universitários. Os autores analisaram a possível correlação entre a erupção maculopapular induzida por medicamentos anti-TB e polimorfismos em genes de interesse, incluindo *CYP2C19* e *CYP2C9* (KIM et al., 2011). O *CYP2C9* -1565 C>T (P=0,022, OR=0,23) e o *CYP2C19* W212X (*3) (P=0,042, OR=0,270) apresentaram um p-valor significativo a um nível de confiança de 95%, e ambos mostraram um fator de proteção para o alelo menor. Uma vez que, os autores apresentaram as frequências genotípicas em conjunto para ambos os SNP (por exemplo, GG e GA+AA), não nos foi possível recalcular a frequência alélica para a inserir na nossa tabela. Avançando na investigação, os autores notaram que o *CYP2C19* e o *CYP2C9* estão localmente próximos no cromossomo 10q24 e que existe um desequilíbrio de ligação significativo entre eles, de modo que foi realizada uma análise de haplótipos, revelando que o haplótipo (*CYP2C19* -1418 C>T_W212X *CYP2C9* -1565 C>T_-1188 C > T - [h3-TATC]) também era protetor para a erupção maculopapular induzida por medicamentos anti-TB.

5.3 *GSTP1*

Os genes glutathione S-transferases (*GST*) têm um papel importante no metabolismo de drogas de fase II, inclusive em drogas anti-tuberculose (WU et al., 2016). Polimorfismo do gene *GSTP1* foi correlacionado com um risco 8 vezes maior de doença hepática (ZHANG; WU; HE, 2019). Devido ao aspecto de hepatotoxicidade dos medicamentos anti-tuberculose, os polimorfismos da *GSTP1* podem ter um efeito sobre os efeitos adversos desses tratamentos.

Investigando essa possibilidade, Wu e colaboradores realizaram, inicialmente, um estudo prospectivo contemplando 287 pacientes chineses da etnia Han com TB. Todos haviam completado tratamento anti-TB de primeira linha por 3 meses (uma combinação de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol). Entre eles, 30 pacientes desenvolveram hepatotoxicidade induzida por medicamentos anti-TB (WU et al., 2016). A genotipagem do *GSTP1* foi realizada considerando duas variantes e, a princípio, foi encontrada uma correlação para ambas: rs1695.A (OR = 3,876, IC95%: 1,258-11,91; P =

0,018) e genótipo rs4147581 GG (OR = 2,578, IC95%: 1,076-6,173; P = 0,034) em comparação com CC ou CG. Mas, após analisar o desequilíbrio de ligação (DL) entre as duas variantes, os autores concluíram que a correlação da variante rs4147581 era provavelmente devida ao DL com rs1695.

Com o objetivo de verificar essas conclusões, o grupo de Wu realizou um estudo retrospectivo independente com 115 casos e 116 controles seguindo os mesmos critérios de inclusão e exclusão do estudo prospectivo. Também analisou as variantes do *GSTP1* e, apoiando seus achados iniciais, chegaram à conclusão de que a variante rs1695.A estava associada a um risco maior de desenvolver hepatotoxicidade induzida por medicamentos anti-TB (OR = 2,10, IC95%: 1,17-3,76; p= 0,012).

Em ambos os estudos, prospectivo e retrospectivo, o genótipo rs1695 AA também foi associado a um maior risco de hepatotoxicidade induzida por medicamentos anti-TB (OR = 3,68, IC95%: 1,18-11,36; p = 0,025) e (OR = 2,00, IC95%: 1,05-3,83; p= 0,035), respectivamente, em comparação com o genótipo GG ou AG. No estudo retrospectivo, o rs4147581 não foi associado a um risco diferencial, apoiando a hipótese de que a associação inicial se deveu ao DL. É importante notar que o rs1695.A apresenta alta frequência em todo o mundo, especialmente em asiáticos (RS1695 - SNP - NCBI, [s.d.]).

5.4 NOS2

A INH é metabolizada no fígado em hidrazina e acetil-isoniazida, podendo esta última ser posteriormente metabolizada em acetil-hidrazina. A acumulação destes compostos pode provocar hepatotoxicidade. Além disso, este processo metabólico, embora necessário, gera espécies reativas de nitrogênio (RNS), que podem ser tóxicas para a célula. As RNS podem ser produzidas pela óxido nítrico sintase induzível (iNOS), codificada pelo gene *NOS2* (NANASHIMA et al., 2012). Polimorfismo no *NOS2* pode estar correlacionado a diferentes níveis de RNS nos hepatócitos.

Nanashima et al. (2012) encontraram uma associação entre hepatotoxicidade induzida por medicamentos anti-TB e *NOS2*-rs1180344 (p=0,04). No entanto, o baixo número de pacientes incluídos pode ter influenciado esse resultado, visto que nesta revisão, com um N maior, esse valor de p significativo foi perdido. Ao contrário, o rs3794764 não foi associado à hepatotoxicidade induzida por medicamentos anti-TB neste estudo anterior, mas aumentando seu N, encontramos uma associação entre esse SNP e a reação adversa (Tabela 3, p=0,038). Além disso, Li et al. (2018) (LI et al., 2018) estudaram 157 crianças e não encontraram associação para variantes do *NOS2*. Usando dados desses estudos, pudemos encontrar alguns novos loci associados deste gene. Isso demonstra a importância de reunir dados de diferentes estudos originais em uma revisão,

pois podemos aumentar o poder estatístico das análises e encontrar novos resultados.

5.5 NAT2

A N-acetiltransferase-2 (NAT2) codifica uma enzima de mesmo nome responsável por metabolizar compostos lipofílicos, tornando-os mais solúveis em água, de modo a facilitar sua eliminação. Por exemplo, a isoniazida pode ser acetilada e posteriormente metabolizada em diacetil hidrazina, que não é tóxica, pela NAT2. Porém, na sua ausência ou menor funcionalidade, a isoniazida pode sofrer hidrólise e formar vários compostos tóxicos, como a isoniazida hidrazina, a N-hidroxi acetil-hidrazina e a acetil diazina (RAMAPPA; AITHAL, 2013).

Incluímos 51 artigos que investigaram a associação entre os polimorfismos da NAT2 e a variabilidade na resposta ao tratamento da tuberculose. Um total de 45 polimorfismos genéticos foi avaliado em 8 etnias. Com base nas nossas análises estatísticas, identificamos alelos potencialmente protetores e de risco em relação à resposta ao tratamento para diferentes grupos étnicos, considerando as diferenças significativas de frequência ($p < 0,05$) entre casos e controles. Observamos 12 alelos potencialmente protetivos e 3 alelos potencialmente de risco para Sudeste-asiáticos, e respetivamente, 1 e 3 para Leste-asiáticos, 2 e 1 para Sul-asiáticos, 1 e 1 para o grupo de etnia não informada, e 1 alelo protetivo para Africanos. Os alelos e as frequências de casos e controles, ordenados por etnia, estão disponíveis na Tabela 4. Não foram observadas diferenças significativas para os Europeus, os do Médio-orientais e Miscigenados.

Os indivíduos homozigotos para rs1799929 são classificados como acetiladores rápidos, enquanto os heterozigotos com um alelo lento são considerados acetiladores intermediários. Estudos anteriores mostram que portadores deste SNP são menos frequentes no grupo de pacientes que desenvolveram hepatotoxicidade (AN et al., 2012; CHELOUTI; KHELIL, 2017). Diferenças significativas na frequência do alelo entre casos e controles foram observadas em 4 das 8 etnias analisadas, com maiores frequências observadas nos controles: Leste-asiáticos, Sudeste-asiáticos, Sul-asiáticos e Africanos (p -valor=0,000001, 0,00001, 0,00001, 0,0348, respectivamente). Este foi o único achado significativo para a população Africana.

O SNPs rs1799930.A e rs1799931.C, quando presentes em homozigose, estão associados a fenótipos de acetilação lenta; foram previamente encontrados numa frequência mais elevada entre indivíduos que desenvolveram hepatotoxicidade em resposta ao tratamento da tuberculose (BOSE et al., 2011). Além disso, os indivíduos heterozigotos portadores de pelo menos um destes alelos são classificados como

acetiladores intermediários e podem apresentar níveis elevados de enzimas hepáticas durante o tratamento (BEN MAHMOUD et al., 2012).

Foram encontradas diferenças significativas nas suas frequências entre casos e controles nas 3 populações asiáticas que analisamos. Em populações brasileiras, um estudo observou que os pacientes diagnosticados com AIDS e tuberculose que carregavam o SNP rs1041983.A tinham um risco maior de desenvolver hepatotoxicidade em resposta ao tratamento (ARAUJO-MARIZ et al., 2020). Estes são SNPs que têm sido destacados na literatura como importantes tagSNPs em testes farmacogenéticos para tratamentos de tuberculose (HO et al., 2013; SUVICHAPANICH et al., 2019).

Vale ressaltar que os SNPs não apenas se mostraram associados à ocorrência de efeitos adversos, mas também foram, por vezes, relacionados à gravidade desses eventos. Por exemplo, o rs1495741.A apresentou uma frequência crescente em diferentes graus de gravidade da lesão hepática induzida por medicamentos. Essa associação indica que esse SNP pode desempenhar um papel na gravidade dos efeitos adversos em pacientes submetidos ao tratamento da tuberculose (CHAN et al., 2017).

Os GWAS (genome-wide association studies) são ferramentas valiosas na farmacogenética, permitindo identificar biomarcadores genéticos que são relevantes para alguns fenótipos complexos, como a resposta a medicamentos, especialmente em populações negligenciadas. No entanto, é importante notar que esses estudos são de alto custo devido à necessidade de genotipagem em alta escala dos indivíduos envolvidos (PETROS et al., 2016). De acordo com a OMS (TB PROFILE, [s. d.]), estima-se que 130.000 novos casos foram registrados na Tailândia em 2021. Um GWAS realizado com indivíduos tailandeses mostrou alguns resultados promissores em relação ao gene *NAT2* (SUVICHAPANICH et al., 2019). Os autores identificaram 9 SNPs *NAT2* associados à lesão hepática por drogas anti-TB (rs1495741, rs4646246, rs4646267, rs4921914, rs4921913, rs10103029, rs10088333, rs7816847, rs12674710; $p = 5,0 \times 10^{-8}$). Estes resultados realçam a importância dos polimorfismos do gene *NAT2* e o risco de lesão hepática provocada por medicamentos anti-TB.

Grupo étnico	Polimorfismo	F.A Casos (N)	F.A. Controles (N)	p-value	Referências
Leste-asiáticos	rs1799929C	0.5106 (409)	0.6394 (1367)	<0.0001	(An <i>et. al.</i> , 2012; CHO <i>et al</i> , 2007; HUANG <i>et al.</i> ,2012; SHIMIZU, <i>et. al.</i> , 2006; TANG <i>et al.</i> ,2012; MUSHIRODA <i>et al.</i> , 2016)
	rs1495741.A	0.4884 (417)	0.4210 (664)	0.0308	(MUSHIRODA <i>et al.</i> , 2016)
	rs1041983T	0.3073 (409)	0.2325 (1367)	0.00006	(An <i>et. al.</i> , 2012; CHO <i>et al</i> , 2007; HUANG <i>et al.</i> ,2012; SHIMIZU, <i>et. al.</i> , 2006; TANG <i>et al.</i> ,2012; MUSHIRODA <i>et al.</i> , 2016)
	rs1799931.A	0.1907 (409)	0.1177 (1367)	0.0024	(An <i>et. al.</i> , 2012; CHO <i>et al</i> , 2007; HUANG <i>et al.</i> ,2012; SHIMIZU, <i>et. al.</i> , 2006; TANG <i>et al.</i> ,2012; MUSHIRODA <i>et al.</i> , 2016)
Sudeste-asiáticos	rs1495741.A	0.16 (79)	0.41 (239)	0.0001	(SUVICHAPANICH <i>et al.</i> ,2019)
	rs4646246.G	0.16 (79)	0.38 (239)	0.0006	[SUVICHAPANICH <i>et al.</i> ,2019)
	rs4646267.G	0.16 (79)	0.38 (239)	0.0006	[SUVICHAPANICH <i>et al.</i> ,2019)
	rs1044183.C	0.32 (60)	0.53 (62)	0.0261	(HEADRIAWAN <i>et al.</i> , 2021)
	rs4921914.G	0.16 (79)	0.41 (239)	0.0001	SUVICHAPANICH <i>et al.</i> ,2019)
	rs4921913.G	0.16 (79)	0.41 (239)	0.0001	(SUVICHAPANICH <i>et al.</i> ,2019)
	rs10103029. G	0.16 (79)	0.38(239)	0.0006	(SUVICHAPANICH <i>et al.</i> ,2019)
	rs10088333. A	0.16 (79)	0.38 (239)	0.0006	(SUVICHAPANICH <i>et al.</i> ,2019)
	rs7816847.A	0.16 (79)	0.4 (239)	0.0002	(SUVICHAPANICH <i>et al.</i> ,2019)
	rs12674710. A	0.16 (79)	0.38 (239)	0.0006	(SUVICHAPANICH <i>et al.</i> ,2019)
	rs4921911.G	0.36 (79)	0.55 (239)	0.0078	(SUVICHAPANICH <i>et al.</i> ,2019)
	rs10109286. G	0.21 (79)	0.39 (239)	0.0073	(SUVICHAPANICH <i>et al.</i> ,2019)
	rs1799929.T	0.3026 (410)	0.382 (825)	0.00001	(HEADRIAWAN <i>et al.</i> , 2021); SUVICHAPANICH <i>et al.</i> ,2019; YULIWULANDARI <i>et al.</i> , 2019; WATTANAPOKAYAKI T <i>et al.</i> , 2016)
	rs1799931.A	0.222 (113)	0.1765 (338)	0.00076	(HEADRIAWAN <i>et al.</i> , 2021;

					YULIWULANDARI <i>et al.</i> , 2019; WATTANAPOKAYAKI T <i>et al.</i> , 2016)
	rs10441983.A	0.4407 (410)	0.338 (825)	0.0004	(HEADRIAWAN <i>et al.</i> , 2021; SUVICHAPANICH <i>et al.</i> , 2019; YULIWULANDARI <i>et al.</i> , 2019; WATTANAPOKAYAKI T <i>et al.</i> , 2016)
	rs1495741.G	0.168 (24)	0.555 (79)	0.0017	(CHAN <i>et al.</i> , 2017)
Sul-asiáticos	rs1799929.C	0.3024 (361)	0.442 (1103)	0.00001 8	(BOSE <i>et al.</i> , 2011; GUPTA <i>et al.</i> , YADAV <i>et al.</i> , 2019; RANA <i>et al.</i> , 2014; SHARMA <i>et al.</i> , 2016)
	rs1799930.C	0.3373 (361)	0.24 (1103)	0.00000 6	(BOSE <i>et al.</i> , 2011; GUPTA <i>et al.</i> , YADAV <i>et al.</i> , 2019; RANA <i>et al.</i> , 2014; SHARMA <i>et al.</i> , 2016)
Africanos	rs1801280.C	0.09025 (81)	0.307 (327)	0.03477	(BEN <i>et al.</i> , 2012)
Não-informados	rs1208.A	0.142 (99)	0.331 (421)	<0.0001	FORASTIERO <i>et al.</i> , 2013; POSSUELO <i>et al.</i> , 2008; TEIXEIRA <i>et al.</i> , 2011)
	rs1799931.C	0.253 (99)	0.1327 (421)	0.0081	FORASTIERO <i>et al.</i> , 2013; POSSUELO <i>et al.</i> , 2008; TEIXEIRA <i>et al.</i> , 2011)

6. Limitações

Foram identificadas algumas limitações na realização deste estudo. Em alguns casos, houve uma discrepância grande no número de casos e controles, o que pode potencialmente afetar as análises estatísticas. Além disso, alguns artigos não relataram as frequências do polimorfismo separadamente para casos e controles ou relataram frequências combinadas de heterozigotos e homozigotos. Esses casos foram excluídos das análises estatísticas.

A utilização de vários termos para se referir a um único polimorfismo ou gene foi também considerada uma limitação. Além disso, observou-se que, em alguns estudos, a etnia dos indivíduos não foi informada; quando a etnia foi fornecida, houve casos em que as frequências dos polimorfismos não foram apresentadas separadamente para cada grupo étnico e, portanto, foram classificadas como "Não informado". Além disso, é importante notar que não foi observado um padrão para inferir alelos estrela a partir de rs ID, quando aplicável. Alguns autores realizaram a inferência utilizando apenas um SNP, enquanto outros utilizaram dois ou mais SNPs. Por esta razão, recolhemos dados que incluem rs ID e alelos estrela, tal como referido no artigo, pelo que, neste caso, poderá ter ocorrido uma sobreposição de indivíduos e variantes genéticas.

7. Conclusão

Através das análises aqui realizadas, encontramos diferenças significativas nas frequências de casos e controles em relação a 5 genes: *NAT2*, principalmente, *GSTP1*, *CYP2C19/CYP2C9*, *ABCC2* e *NOS2*. Como resultado, conseguimos identificar potenciais variantes protetivas e de risco específicas às determinadas etnias, o que é de suma importância para que os tratamentos personalizados se tornem acessíveis a todas as populações no futuro.

Além disso, é importante salientar a importância das revisões sistemáticas neste contexto: no esforço de reunir os dados farmacogenéticos atualmente disponíveis relativos à tuberculose, é possível reanalisar tais dados, desta vez com um maior número de indivíduos estudados e, portanto, com maior poder estatístico, obtendo assim resultados estatisticamente mais confiáveis. Sugerimos aqui futuros caminhos a serem percorridos por iniciativas futuras que visam maximizar a eficácia e minimizar os efeitos adversos dos tratamentos anti-tuberculose para todos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEGRA, S. et al. Role of vitamin D pathway gene polymorphisms on rifampicin plasma and intracellular pharmacokinetics. **Pharmacogenomics**, v. 18, n. 9, p. 865–880, jun. 2017.

ALPANA, Meena; DAGA, Mradul Kumar; AGGARWAL, Sunita; NIDHI, Anand. Treatment for tuberculosis in a patient with Dubin-Johnson syndrome. *BMJ Case Reports*, vol. 2015, 11 Aug. 2015. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211123>.

ALVES, L. F. et al. Tuberculose e multirresistência a drogas: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, p. e53811527112, 15 abr. 2022.

AN, Hui Ru; WU, Xue Qiong; WANG, Zhong Yuan; ZHANG, Jun Xian; LIANG, Yan. NAT2 and CYP2E1 polymorphisms associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese patients. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, vol. 39, no. 6, p. 535–543, Jun. 2012. DOI 10.1111/J.1440-1681.2012.05713.X. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22506592/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

ARAÚJO-MARIZ, Carolline; MILITÃO DE ALBUQUERQUE, Maria de Fátima P.; LOPES, Edmundo P.; XIMENES, Ricardo A.A.; LACERDA, Heloísa R.; MIRANDA-FILHO, Demócrito B.; LUSTOSA-MARTINS, Brena B.; PASTOR, André Filipe P.; ACIOLI-SANTOS, Bartolomeu. Hepatotoxicity during TB treatment in people with HIV/AIDS related to NAT2 polymorphisms in Pernambuco, Northeast Brazil. *Annals of Hepatology*, vol. 19, no. 2, p. 153–160, 1 Mar. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.09.008>.

BAI, H. et al. Association of ABCC Gene Polymorphism With Susceptibility to Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity in Western Han Patients With Tuberculosis. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, n. 3, p. 361–368, mar. 2020.

BARINGTON, M. et al. A recurrent de novo CUX2 missense variant associated with intellectual disability, seizures, and autism spectrum disorder. **European Journal of Human Genetics**, v. 26, n. 9, p. 1388–1391, set. 2018.

BATISTA, P.H.J. Análise do metabolismo e estabilidade de inibidores de cisteína protease em amostras biológicas por meio de HPLC-UV-MS. Tese (doutorado), 135f, Universidade de São Paulo, USP, Instituto de Química, SP, 2021.

BEN MAHMOUD, L.; GHOZZI, H.; KAMOUN, A.; HAKIM, A.; HACHICHA, H.; HAMMAMI, S.; SAHNOUN, Z.; ZALILA, N.; MAKNI, H.; ZEGHAL, K. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Tunisian patients with tuberculosis. *Pathologie-biologie*, vol. 60, no. 5, p. 324–330, Oct. 2012. DOI 10.1016/J.PATBIO.2011.07.001. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21856096/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

BEN FREDJ, N.; GAM, R.; KERKNI, E.; CHAABANE, A.; CHADLY, Z.; BOUGHATTAS, N.; AOUM, K. Risk factors of isoniazid-induced hepatotoxicity in Tunisian tuberculosis patients. *The pharmacogenomics journal*, vol. 17, no. 4, p. 372–377, 1 Jul. 2017. DOI 10.1038/TPJ.2016.26. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27089936/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

BORRELL, Luisa N.; ELHAWARY, Jennifer R.; FUENTES-AFFLICK, Elena;

WITONSKY, Jonathan; BHAKTA, Nirav; WU, Alan H.B.; BIBBINS-DOMINGO, Kirsten; RODRÍGUEZ-SANTANA, José R.; LENOIR, Michael A.; GAVIN, James R.; KITTLES, Rick A.; ZAITLEN, Noah A.; WILKES, David S.; POWE, Neil R.; ZIV, Elad; BURCHARD, Esteban G. Race and Genetic Ancestry in Medicine — A Time for Reckoning with Racism. *New England Journal of Medicine*, vol. 384, no. 5, p. 474–480, 4 Feb. 2021. <https://doi.org/10.1056/nejmms2029562>.

BOSE, Purabi Deka; SARMA, Manash Pratim; MEDHI, Subhash; DAS, Bhudev Chandra; HUSAIN, Syed Akhtar; KAR, Premashis. Role of polymorphic N-acetyl transferase2 and cytochrome P4502E1 gene in antituberculosis treatment-induced hepatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, vol. 26, no. 2, p. 312–318, 2011. DOI 10.1111/J.1440-1746.2010.06355.X. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21261721/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde, Departamento de Doenças Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2021. Disponível em:< [Tuberculose | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis \(aids.gov.br\)](https://aids.gov.br)>. Acesso em: 20 de jun 2022.

BRUCKMUELLER, Henrike; CASCORBI, Ingolf. ABCB1, ABCG2, ABCC1, ABCC2, and ABCC3 drug transporter polymorphisms and their impact on drug bioavailability: what is our current understanding? *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, vol. 17, no. 4, p. 369–396, 2021. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1876661>.

CARVALHO, L.B.L. Polimorfismo em genes envolvidos nas vias de absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME) de fármacos e sua relação com a falha virológica da terapia anti- HIV. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 81p, 2018.

CHAN, Sze Ling; CHUA, Angeline Poh Gek; AMINKENG, Folefac; CHEE, Cynthia Bin Eng; JIN, Shengnan; LOH, Marie; GAN, Suay Hong; WANG, Yee Tang; BRUNHAM, Liam R. Association and clinical utility of NAT2 in the prediction of isoniazid-induced liver injury in Singaporean patients. *PloS one*, vol. 12, no. 10, 1 Oct. 2017. DOI 10.1371/JOURNAL.PONE.0186200. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29036176/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

CHELOUTI, Hiba; KHELIL, Malika. Arylamine N-acetyltransferase 2 gene polymorphism in an Algerian population. *Annals of Human Biology*, vol. 44, no. 6, p. 531–536, 18 Aug. 2017. <https://doi.org/10.1080/03014460.2017.1311373>.

CHEN, R. et al. Association of polymorphisms in drug transporter genes (SLCO1B1 and SLC10A1) and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Chinese cohort. *Tuberculosis*, v. 95, n. 1, p. 68–74, jan. 2015.

CHO, Hyun Jung; KOH, Won Jung; RYU, Yon Ju; KI, Chang Seok; NAM, Myung Hyun; KIM, Jong Won; LEE, Soo Youn. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, vol. 87, no. 6, p. 551–556, Nov. 2007. DOI 10.1016/J.TUBE.2007.05.012. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17950035/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

CPIC. [s. d.]. Available at: <https://cpicpgx.org/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

DANIEL, Thomas M. The history of tuberculosis. *Respiratory Medicine*, vol. 100, no. 11, p. 1862–1870, Nov. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.08.006>.

DHEDA, Keertan; BARRY, Clifton E.; MAARTENS, Gary. Tuberculosis. *The Lancet*, vol. 387, no. 10024, p. 1211–1226, 19 Mar. 2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00151-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00151-8).

DPWG: DUTCH PHARMACOGENETICS WORKING GROUP. [s. d.]. Available at:

<https://www.pharmgkb.org/page/dpwg>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

FATIGUSO, G. et al. Ethambutol plasma and intracellular pharmacokinetics: A pharmacogenetic study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 497, n. 1–2, p. 287–292, jan. 2016.

FEERO, W Gregory; GUTTMACHER, Alan E; WANG, Liewei; MCLEOD, Howard L; WEINSHILBOUM, Richard M. Genomic Medicine Genomics and Drug Response. [S. l.: s. n.], 2011.

FENG, W.-X. et al. Functional polymorphisms in CYP2C19 & CYP3A5 genes associated with decreased susceptibility for paediatric tuberculosis. **INDIAN J MED RES**, p. 8, 2012.

FORESTIERO, F. J. et al. Relationship of NAT2, CYP2E1 and GSTM1/GSTT1 polymorphisms with mild elevation of liver enzymes in Brazilian individuals under anti-tuberculosis drug therapy. **Clinica Chimica Acta**, v. 415, p. 215–219, jan. 2013.

FURIN, Jennifer; COX, Helen; PAI, Madhukar. Tuberculosis. The Lancet, vol. 393, no. 10181, p. 1642–1656, 20 Apr. 2019. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30308-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30308-3).

GALVÃO, M. C. B.; RICARTE, I. L. M. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA: CONCEITUAÇÃO, PRODUÇÃO E PUBLICAÇÃO. **Logeion: Filosofia da Informação**, v. 6, n. 1, p. 57–73, 15 set. 2019.

GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2022. . [S. l.: s. n.], 2022. Available at: <http://apps.who.int/bookorders>.

GUPTA, Vinod H.; AMARAPURKAR, Deepak N.; SINGH, Meenakshi; SASI, Preetha; JOSHI, Jyotsna M.; BAIJAL, Rajiv; RAMEGOWDA, Praveenkumar H.; AMARAPURKAR, Anjali D.; JOSHI, Kalpana; WANGIKAR, Pramod P. Association of N-acetyltransferase 2 and cytochrome P450 2E1 gene polymorphisms with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Western India. *Journal of gastroenterology and hepatology*, vol. 28, no. 8, p. 1368–1374, 2013. DOI 10.1111/JGH.12194. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23875638/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

GUENGERICH, F. P. Intersection of the Roles of Cytochrome P450 Enzymes with Xenobiotic and Endogenous Substrates: Relevance to Toxicity and Drug Interactions. **Chemical Research in Toxicology**, v. 30, n. 1, p. 2–12, 17 jan. 2017.

HEINRICH, M. M. et al. Factors associated with anti-TB drug-induced hepatotoxicity and genetic polymorphisms in indigenous and non-indigenous populations in Brazil. **Tuberculosis**, v. 101, p. 15–24, dez. 2016.

HEADRIAWAN, Achmad; PRAMONO, Alvinsyah Adhityo; SUKADI, Abdurachman; CHAIRULFATAH, Alex; MASKOEN, Ani Melani; NATAPRAWIRA, Heda Melinda. NAT2 Gene rs1041983 is Associated with Anti-Tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity Among Pediatric Tuberculosis in Bandung, Indonesia. *The application of clinical genetics*, vol. 14, p. 297–303, 2021. DOI 10.2147/TACG.S303668. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34113149/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

HO, Hsin Tien; WANG, Teng Hsu; HSIONG, Cheng Huei; PERNG, Wann Cherng; WANG, Ning Chi; HUANG, Tien Yu; JONG, Yuh Jyh; LU, Po Liang; HU, Oliver Yoa Pu. The NAT2 tag SNP rs1495741 correlates with the susceptibility of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Pharmacogenetics and Genomics*, vol. 23, no. 4, p. 200–207, 2013. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835e95e1>.

HOME - SNP - NCBI. [s. d.]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

HOFF, Daniel D. Von; HAN, Haiyong. Precision Medicine in Cancer Therapy. Cham: Springer International Publishing, 2019. v. 178.

HUANG, W. et al. Association of the TNF- α -308, TNF- α -238 gene polymorphisms with risk of bone-joint and spinal tuberculosis: a meta-analysis. **Bioscience Reports**, v. 39, n. 5, p. BSR20182217, 31 maio 2019.

HUANG, Yi Shin; CHERN, Herng Der; SU, Wei Juin; WU, Jaw Ching; LAI, Shinn Liang; YANG, Shi Yi; CHANG, Full Young; LEE, Shou Dong. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*, vol. 35, no. 4, p. 883–889, 1 Jan. 2002. DOI 10.1053/jhep.2002.32102. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11915035/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

HUERTA-GARCÍA, A. P. et al. Anthropometric and Genetic Factors Associated With the Exposure of Rifampicin and Isoniazid in Mexican Patients With Tuberculosis. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 41, n. 5, p. 648–656, out. 2019.

HUERTA-GARCÍA, A. P. et al. Population pharmacokinetics of isoniazid and dose recommendations in Mexican patients with tuberculosis. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 42, n. 4, p. 1217–1226, ago. 2020.

JEMNITZ, Katalin; HEREDI-SZABO, Krisztina; JANOSSY, Judit; IOJA, Eniko; VERECZKEY, Laszlo; KRAJCSI, Peter. ABCC2/Abcc2: A multispecific transporter with dominant excretory functions. *Drug Metabolism Reviews*, vol. 42, no. 3, p. 402–436, 2010. <https://doi.org/10.3109/03602530903491741>.

KIM, Sang Heon; JEE, Young Koo; LEE, Jae Hyung; LEE, Byoung Hoon; KIM, Youn Seup; PARK, Jae Seuk; KIM, Sang Hoon. ABCC2 haplotype is associated with antituberculosis drug-induced maculopapular eruption. *Allergy, Asthma and Immunology Research*, vol. 4, no. 6, p. 362–366, Nov. 2012. <https://doi.org/10.4168/aaair.2012.4.6.362>.

KIM, Sang Heon; KIM, Sang Hoon; YOON, Ho Joo; SHIN, Dong Ho; PARK, Sung Soo; KIM, Youn Seup; PARK, Jae Seuk; JEE, Young Koo. NAT2, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2E1 genetic polymorphisms in anti-TB drug-induced maculopapular eruption. *European journal of clinical pharmacology*, vol. 67, no. 2, p. 121–127, Feb. 2011. DOI 10.1007/S00228-010-0912-4. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20941486/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

KIM, E. S. et al. Relationship among genetic polymorphism of *SLCO1B1*, rifampicin exposure and clinical outcomes in patients with active pulmonary tuberculosis. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 87, n. 9, p. 3492–3500, set. 2021.

LEE, M.-R. et al. Isoniazid Concentration and NAT2 Genotype Predict Risk of Systemic Drug Reactions during 3HP for LTBI. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 6, p. E812, 6 jun. 2019.

LEVANO, K. S. et al. Allelic and genotypic frequencies of NAT2, CYP2E1, and AADAC genes in a cohort of Peruvian tuberculosis patients. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v. 9, n. 10, p. e1764, out. 2021.

LEE, S-W.; CHUNG, L. S-C.; HUANG, H-H.; CHUANG, T-Y.; LIOU, Y-H.; WU, L. S-H. NAT2 and CYP2E1 polymorphisms and susceptibility to first-line anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. [s. d.]. . Accessed on: 27 Jun. 2023.

LI, Yingjia; TANG, Haijing; QI, Hui; SHEN, Chen; SUN, Lin; LI, Jieqiong; XU, Fang; JIAO, Weiwei; YANG, Xu; SHEN, Adong. rs1800796 of the IL6 gene is associated with increased risk for anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese Han children. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, vol. 111, p. 71–77, 1 Jul. 2018. DOI

10.1016/J.TUBE.2018.05.011. Available at:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30029918/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

LUZUM, Jasmine A.; PETRY, Natasha; TAYLOR, Annette K.; VAN DRIEST, Sara L.; DUNNENBERGER, Henry M.; CAVALLARI, Larisa H. Moving Pharmacogenetics Into Practice: It's All About the Evidence! *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 110, no. 3, p. 649–661, 1 Sep. 2021. <https://doi.org/10.1002/cpt.2327>.

LV, Xiaozhen; TANG, Shaowen; XIA, Yinyin; ZHANG, Yuan; WU, Shanshan; YANG, Zhirong; LI, Xiaoting; TU, Dehua; CHEN, Yixin; DENG, Peiyuan; MA, Yu; CHEN, Dafang; CHEN, Ru; ZHAN, Siyan. NAT2 genetic polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese community population. *Annals of Hepatology*, vol. 11, no. 5, p. 700–707, 1 Sep. 2012. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31446-2](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31446-2). Accessed on: 27 Jun. 2023.

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. *Farmacologia básica e clínica*. [Porto Alegre]: Grupo A, 2017. 9788580555974. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555974/>. Acesso em: 05 jun. 2022.

MANIKANDAN, Palrasu; NAGINI, Siddavaram. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Current Drug Targets*, vol. 19, no. 1, 23 Feb. 2017. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170125144557>.

MUSHIRODA, Taisei; YANAI, Hideki; YOSHIYAMA, Takashi; SASAKI, Yuka; OKUMURA, Masao; OGATA, Hideo; TOKUNAGA, Katsushi. Development of a prediction system for anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Japanese patients. *Human genome variation*, vol. 3, 23 Jun. 2016. DOI 10.1038/HGV.2016.14. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27340556/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

NAKANISHI, Giovana; PITA-OLIVEIRA, Murilo; BERTAGNOLLI, Laís S.; TORRES-LOUREIRO, Sabrina; SCUDELER, Mariana M.; CIRINO, Heithor S.; CHAVES, Maria Laura; MIWA, Bruno; RODRIGUES-SOARES, Fernanda. Worldwide Systematic Review of GSTM1 and GSTT1 Null Genotypes by Continent, Ethnicity, and Therapeutic Area. *Omics : a journal of integrative biology*, vol. 26, no. 10, p. 528–541, 1 Oct. 2022. DOI 10.1089/OMI.2022.0090. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36112350/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

NANASHIMA, Kazutaka; MAWATARI, Tsutomu; TAHARA, Naoko; HIGUCHI, Norihide; NAKAURA, Ayano; INAMINE, Tatsuo; KONDO, Shinji; YANAGIHARA, Katsunori; FUKUSHIMA, Kiyoyasu; SUYAMA, Naofumi; KOHNO, Shigeru; TSUKAMOTO, Kazuhiro. Genetic variants in antioxidant pathway: risk factors for hepatotoxicity in tuberculosis patients. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, vol. 92, no. 3, p. 253–259, May 2012. DOI 10.1016/J.TUBE.2011.12.004. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341855/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

NIES, Anne T.; KEPPLER, Dietrich. The apical conjugate efflux pump ABCC2 (MRP2). *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, vol. 453, no. 5, p. 643–659, Feb. 2007. <https://doi.org/10.1007/s00424-006-0109-y>.

PAGE, Matthew J.; MCKENZIE, Joanne E.; BOSSUYT, Patrick M.; BOUTRON, Isabelle; HOFFMANN, Tammy C.; MULROW, Cynthia D.; SHAMSEER, Larissa; TETZLAFF, Jennifer M.; AKL, Elie A.; BRENNAN, Sue E.; CHOU, Roger; GLANVILLE, Julie; GRIMSHAW, Jeremy M.; HRÓBJARTSSON, Asbjørn; LALU, Manoj M.; LI, Tianjing; LODER, Elizabeth W.; MAYO-WILSON, Evan; MCDONALD, Steve; ... MOHER, David. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*, vol. 372, 29 Mar. 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

PETROS, Zelalem; LEE, Ming Ta Michael; TAKAHASHI, Atsushi; ZHANG, Yanfei; YIMER, Getnet; HABTEWOLD, Abiy; AMOGNE, Wondwossen; ADERAYE, Getachew; SCHUPPE-KOISTINEN, Ina; MUSHIRODA, Taisei; MAKONNEN, Eyasu; KUBO, Michiaki; AKLILLU, Eleni. Genome-wide association and replication study of anti-tuberculosis drugs-induced liver toxicity. *BMC Genomics*, vol. 17, no. 1, 26 Sep. 2016. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3078-3>.

PHARMGKB. [s. d.]. Available at: <https://www.pharmgkb.org/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

PHARMVAR. [s. d.]. Available at: <https://www.pharmvar.org/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

POSSUELO, L. G.; CASTELAN, J. A.; DE BRITO, T. C.; RIBEIRO, A. W.; CAFRUNE, P. I.; PICON, P. D.; SANTOS, A. R.; TEIXEIRA, R. L.F.; GREGIANINI, T. S.; HUTZ, M. H.; ROSSETTI, M. L.R.; ZAHA, A. Association of slow N-acetyltransferase 2 profile and anti-TB drug-induced hepatotoxicity in patients from Southern Brazil. *European journal of clinical pharmacology*, vol. 64, no. 7, p. 673–681, Jul. 2008. DOI 10.1007/S00228-008-0484-8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18421452/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

R CORE TEAM. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2020. Available at: <https://www.R-project.org/>. Accessed on: 14 Jan. 2023.

RAMAPPA, Vidyasagar; AITHAL, Guruprasad P. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, vol. 3, no. 1, p. 37–49, Mar. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2012.12.001>.

RAMOS, E.; DOUMATEY, A.; ELKAHLOUN, A. G.; SHRINER, D.; HUANG, H.; CHEN, G.; ZHOU, J.; MCLEOD, H.; ADEYEMO, A.; ROTIMI, C. N. Pharmacogenomics, ancestry and clinical decision making for global populations. *Pharmacogenomics Journal*, vol. 14, no. 3, p. 217–222, 2014. <https://doi.org/10.1038/tpj.2013.24>.

RANA, S. V.; SHARMA, S. K.; OLA, R. P.; KAMBOJ, J. K.; MALIK, A.; MORYA, R. K.; SINHA, S. K. N-acetyltransferase 2, cytochrome P4502E1 and glutathione S-transferase genotypes in antitubercular treatment-induced hepatotoxicity in North Indians. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, vol. 39, no. 1, p. 91–96, Feb. 2014. DOI 10.1111/JCPT.12105. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24188272/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

RODRIGUES-SOARES, Fernanda; PEÑAS-LLEDÓ, Eva M.; TARAZONA-SANTOS, Eduardo; SOSA-MACÍAS, Martha; TERÁN, Enrique; LÓPEZ-LÓPEZ, Marisol; RODEIRO, Idania; MOYA, Graciela E.; CALZADILLA, Luis R.; RAMÍREZ-ROA, Ronald; GRAZINA, Manuela; ESTÉVEZ-CARRIZO, Francisco E.; BARRANTES, Ramiro; LLERENA, Adrián; TINOCO, Catalina Altamirano; ÁLVAREZ, Mayra; BORBÓN, Angélica; CÉSPEDES-GARRO, Carolina; COBALEDA, Jesús; ... ZAMUDIO, Roxana. Genomic Ancestry, CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 Among Latin Americans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 107, no. 1, p. 257–268, 1 Jan. 2020. <https://doi.org/10.1002/cpt.1598>.

RS1695 - SNP - NCBI. [s. d.]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs1695>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

SHARMA, Surendra K.; JHA, Brajesh Kumar; SHARMA, Abhishek; SREENIVAS, V.; UPADHYAY, Vishwanath; JAISINGHANI, Chandrita; SINGLA, Rohit; MISHRA, Hemant Kumar; SONEJA, Manish. Genetic polymorphisms of N-acetyltransferase 2 & susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *The Indian journal of*

medical research, vol. 144, no. 6, p. 924–928, 1 Dec. 2016. DOI 10.4103/IJMR.IJMR_684_14. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28474630/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

SHIMIZU, Yasuo; DOBASHI, Kunio; MITA, Yoshihiro; ENDOU, Katsuaki; MORIYA, Shogo; OSANO, Kaoru; KOIKE, Yoko; HIGUCHI, Seiichi; YABE, Shigeki; UTSUGI, Mitsuyoshi; ISHIZUKA, Tamotsu; HISADA, Takeshi; NAKAZAWA, Tsugio; MORI, Masatomo. DNA microarray genotyping of N-acetyltransferase 2 polymorphism using carbodiimide as the linker for assessment of isoniazid hepatotoxicity. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, vol. 86, no. 5, p. 374–381, Sep. 2006. DOI 10.1016/J.TUBE.2005.09.002. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16246623/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

SUN, Qin; SHA, Wei; LIU, Hai peng; WANG, Peng; LIU, Zhi bin; SUN, Wen wen; XIAO, He ping. Genetic Polymorphisms in Antioxidant Enzymes Modulate the Susceptibility of Idiosyncratic Antituberculous Drug-Induced Liver Injury and Treatment Outcomes in Patients with Tuberculosis. *Pharmacotherapy*, vol. 40, no. 1, p. 4–16, 1 Jan. 2020. DOI 10.1002/PHAR.2349. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31742742/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

SUVICHAPANICH, Supharat; WATTANAPOKAYAKIT, Sukanya; MUSHIRODA, Taisei; YANAI, Hideki; CHUCHOTTAWON, Charoen; KANTIMA, Tassawan; NEDSUWAN, Supalert; SUWANKEAWONG, Wimon; SONSUPAP, Cholticha; PANNARUNOTHAI, Roongkarn; TUMPATTANAKUL, Sukanya; BAMRUNGRAM, Warawut; CHAIWONG, Achara; MAHASIRIMONGKOL, Surakameth; MAMEECHAI, Sasithorn; PANTHONG, Weerapat; KLUNGTES, Nantawan; MUNSOO, Amara; CHAUYCHANA, Udomrat; ... TOKUNAGA, Katsushi. Genomewide Association Study Confirming the Association of NAT2 with Susceptibility to Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury in Thai Patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, vol. 63, no. 8, 2019. DOI 10.1128/AAC.02692-18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109976/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

TB PROFILE. [s. d.]. Available at: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22TH%22. Accessed on: 27 Jun. 2023.

TEIXEIRA, Raquel Lima De Figueiredo; MORATO, Renata Gomes; CABELLO, Pedro Hernan; MUNIZ, Ligia Mayumi Kitada; MOREIRA, Adriana da Silva Rezende; KRITSKI, Afrânio Lineu; MELLO, Fernanda Carvalho Queiroz; SUFFYS, Philip Noel; DE MIRANDA, Antonio Basilio; SANTOS, Adalberto Rezende. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, vol. 106, no. 6, p. 716–724, 2011. DOI 10.1590/S0074-02762011000600011. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22012226/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

TIBERI, Simon; DU PLESSIS, Nelita; WALZL, Gerhard; VJECHA, Michael J.; RAO, Martin; NTOUMI, Francine; MFINANGA, Sayoki; KAPATA, Nathan; MWABA, Peter; MCHUGH, Timothy D.; IPPOLITO, Giuseppe; MIGLIORI, Giovanni Battista; MAEURER, Markus J.; ZUMLA, Alimuddin. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *The Lancet*

Infectious Diseases, vol. 18, no. 7, p. e183–e198, 1 Jul. 2018. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30110-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30110-5).

TUBERCULOSIS. [s. d.]. Available at: https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1. Accessed on: 27 Jun. 2023.

WATTANAPOKAYAKIT, S.; MUSHIRODA, T.; YANAI, H.; WICHUKCHINDA, N.; CHUCHOTTAWON, C.; NEDSUWAN, S.; ROJANAWIWAT, A.; DENJANTA, S.; KANTIMA, T.; WONGYAI, J.; SUWANKESAWONG, W.; RUNGAPIROMNAN, W.; KIDKEUKARUN, R.; BAMRUNGRAM, W.; CHAIWONG, A.; SUVICHAPANICH, S.; MAHASIRIMONGKOL, Surakameth; TOKUNAGA, K. NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, vol. 20, no. 10, p. 1364–1369, 1 Oct. 2016. DOI 10.5588/IJTL.15.0310. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725049/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

WHIRL-CARRILLO, Michelle; HUDDART, Rachel; GONG, Li; SANGKUHL, Katrin; THORN, Caroline F.; WHALEY, Ryan; KLEIN, Teri E. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 110, no. 3, p. 563–572, 1 Sep. 2021. <https://doi.org/10.1002/cpt.2350>.

WU, Shouquan; WANG, You Juan; TANG, Xiaoyan; WANG, Yu; WU, Jingcan; JI, Guiyi; ZHANG, Miaomiao; CHEN, Guo; LIU, Qianqian; SANDFORD, Andrew J.; HE, Jian Qing. Genetic Polymorphisms of Glutathione S-Transferase P1 (GSTP1) and the Incidence of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *PloS one*, vol. 11, no. 6, 1 Jun. 2016. DOI 10.1371/JOURNAL.PONE.0157478. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27281183/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

YU, Ya Yen; TSAO, Shih Ming; YANG, Wen Ta; HUANG, Wei Chang; LIN, Ching Hsiung; CHEN, Wei Wen; YANG, Shun Fa; CHIOU, Hui Ling; HUANG, Yi Wen. Association of Drug Metabolic Enzyme Genetic Polymorphisms and Adverse Drug Reactions in Patients Receiving Rifapentine and Isoniazid Therapy for Latent Tuberculosis. *International journal of environmental research and public health*, vol. 17, no. 1, 1 Jan. 2019. DOI 10.3390/IJERPH17010210. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31892222/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

YULIWULANDARI, Rika; PRAYUNI, Kinasih; SUSILOWATI, Retno Wilujeng; SUBAGYO, S.; SOEDARSONO, S.; M SOFRO, Abdul Salam; TOKUNAGA, Katsushi; SHIN, Jae Gook. NAT2 slow acetylator is associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury severity in indonesian population. *Pharmacogenomics*, vol. 20, no. 18, p. 1303–1310, 2019. DOI 10.2217/PGS-2019-0131. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31699005/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

YULIWULANDARI, Rika; SUSILOWATI, Retno Wilujeng; WICAKSONO, Britanto Dani; VIYATI, Kencono; PRAYUNI, Kinasih; RAZARI, Intan; KRISTIN, Erna; SYAFRIZAL; SUBAGYO; SRI DIANA, Eva; SETIAWATI, Suci; ARIYANI, Aziza; MAHASIRIMONGKOL, Surakameth; YANAI, Hideki; MUSHIRODA, Taisei; TOKUNAGA, Katsushi. NAT2 variants are associated with drug-induced liver injury

caused by anti-tuberculosis drugs in Indonesian patients with tuberculosis. *Journal of human genetics*, vol. 61, no. 6, p. 533–537, 1 Jun. 2016. DOI 10.1038/JHG.2016.10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26911349/>. Accessed on: 27 Jun. 2023.

ZHANG, Meng; WU, Shou quan; HE, Jian qing. Are genetic variations in glutathione S-transferases involved in anti-tuberculosis drug-induced liver injury? A meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, vol. 44, no. 6, p. 844–857, 1 Dec. 2019. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13006>.

MEDELLIN-GARIBAY, S. E. et al. A population approach of rifampicin pharmacogenetics and pharmacokinetics in Mexican patients with tuberculosis. *Tuberculosis*, v. 124, p. 101982, set. 2020.

MURRAY, Patrick. *Microbiologia Médica*. [Poto Alegre]: Grupo GEN, 2017. 9788595151741. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151741/>. Acesso em: 01 jul. 2022.

NANASHIMA, K. et al. Genetic variants in antioxidant pathway: Risk factors for hepatotoxicity in tuberculosis patients. *Tuberculosis*, v. 92, n. 3, p. 253–259, maio 2012.

PETROS, Z. et al. Genome-wide association and replication study of anti-tuberculosis drugs-induced liver toxicity. *BMC Genomics*, v. 17, n. 1, p. 755, dez. 2016.

PONTUAL, Y. et al. *ABCB1* gene polymorphism associated with clinical factors can predict drug-resistant tuberculosis. *Clinical Science*, v. 131, n. 15, p. 1831–1840, 1 ago. 2017.

RITTER, James M. Rang & Dale *Farmacologia*. [Porto Alegre]: Grupo GEN, 2020. 9788595157255. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595157255/>. Acesso em: 20 jun. 2022.

RODRÍGUEZ-CASTILLO, J. A. et al. Possible association of rare polymorphism in the *ABCB1* gene with rifampin and ethambutol drug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis*, v. 95, n. 5, p. 532–537, set. 2015.

SANTOS, N. P. C.; CALLEGARI-JACQUES, S. M. N-acetyl transferase 2 and cytochrome P450 2E1 genes and isoniazid-induced hepatotoxicity in Brazilian patients. p. 7, [s.d.].

SCUDELER, M. M.; RODRIGUES-SOARES, F. *FARMACOGENÉTICA NA AMÉRICA LATINA*. v. 3, n. 2, p. 16, 2020.

STRACHAN, Tom; READ, Andrew. *Genética Molecular Humana*. [Porto Alegre]: Grupo A, 2013. 9788565852593. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788565852593/>. Acesso em: 06 jun. 2022.

SUN, Q. et al. Genetic Polymorphisms in Antioxidant Enzymes Modulate the Susceptibility of Idiosyncratic Antituberculous Drug-Induced Liver Injury and Treatment Outcomes in Patients with Tuberculosis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, v. 40, n. 1, p. 4–16, jan. 2020.

THOMAS, L. et al. Influence of Single Nucleotide Polymorphisms on Rifampin Pharmacokinetics in Tuberculosis Patients. *Antibiotics*, v. 9, n. 6, p. 307, 8 jun. 2020.

UNGCHAROEN, U. et al. The Influence of NAT2 Genotypes on Isoniazid Plasma Concentration of Pulmonary Tuberculosis Patients in Southern Thailand. *Tuberculosis*

and Respiratory Diseases, v. 83, n. Supple 1, p. S55–S62, 31 dez. 2020.

WANG, Y. et al. Association of CYP2B6 gene polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Chinese population. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 51, p. 198–202, jul. 2017.

World Organization Health. Tuberculosis. Disponível em: < <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>>. Acesso em 20 de jun, 2022.

WU, S. et al. Genetic Polymorphisms of Glutathione S-Transferase P1 (GSTP1) and the Incidence of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. **PLOS ONE**, v. 11, n. 6, p. e0157478, 9 jun. 2016.

XING, S. et al. CYP2C8 and CYP2E1 genetic variants increase risk of tuberculosis in northwest Chinese Han population. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 95, p. 105022, nov. 2021.

YADAV, D. et al. Association of Nat2 Gene Polymorphism with Antitubercular Drug-induced Hepatotoxicity in the Eastern Uttar Pradesh Population. **Cureus**, 10 abr. 2019.

YULIWULANDARI, R. et al. Genetic characterization of *N*-acetyltransferase 2 variants in acquired multidrug-resistant tuberculosis in Indonesia. **Pharmacogenomics**, v. 22, n. 3, p. 157–163, fev. 2021.

ZHANG, D. et al. The role of NAT2 polymorphism and methylation in anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Mongolian tuberculosis patients. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 45, n. 3, p. 561–569, jun. 2020.