

Pharmacogenetics of tuberculosis treatment toxicity and effectiveness in a large Brazilian cohort

Gustavo Amorim¹, James Jaworski², Jing Yang^{1 3}, Marcelo Cordeiro-Santos^{4 5}, Afrânio L Kritski⁶, Marina C Figueiredo⁷, Megan Turner⁷, Bruno B Andrade^{8 9 10 11 12 13}, Digna R Velez Edwards¹⁴, Adalberto R Santos¹⁵, Valeria C Rolla¹⁶, Timothy R Sterling⁷, David W Haas^{7 17};

Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis (RePORT)-Brazil network

Collaborators, Affiliations + expand

PMID: 39470346 PMID: PMC11695165 (available on 2026-02-01)

DOI: 10.1097/FPC.0000000000000552

Resumo

Contexto: Polimorfismos genéticos têm sido associados ao risco de toxicidade do tratamento antituberculoso. Caracterizamos as associações com eventos adversos e falha/recorrência do tratamento em adultos tratados para tuberculose no Brasil.

Métodos: Os participantes foram acompanhados no Estudo Observacional Prospectivo Regional em Tuberculose (RePORT) - Brasil. Foram incluídos indivíduos com tuberculose pulmonar sensível a medicamentos, confirmada por cultura, que iniciaram o tratamento entre 2015 e 2019 e que eram elegíveis para farmacogenética. O tratamento consistiu em 2 meses de isoniazida, rifampicina ou rifabutina, pirazinamida e etambutol, seguidos de 4 meses de isoniazida e rifampicina ou rifabutina, com acompanhamento de 24 meses. As análises incluíram 43 polimorfismos em 20 genes relacionados à hepatotoxicidade ou farmacocinética de medicamentos antituberculosos. O sequenciamento completo do exoma foi realizado em um subgrupo de toxicidade caso-controle.

Resultados: Entre 903 participantes em análises de associação genética multivariável, o status de acetilador lento de NAT2 foi associado a um risco aumentado de eventos adversos de grau 2 ou superior relacionados ao tratamento, incluindo hepatotoxicidade. A falha/recorrência do tratamento foi mais provável entre os acetiladores rápidos de NAT2, mas não estatisticamente significativa ao nível de 5%. Um polimorfismo em GSTM1 (rs412543) foi associado a um risco aumentado de eventos adversos relacionados ao tratamento, incluindo hepatotoxicidade. Polimorfismos em SLCO1B1 foram associados a um risco aumentado de hepatotoxicidade e falha/recorrência do tratamento. Polimorfismos em NR1/2 foram associados a um risco reduzido de eventos adversos e a um risco aumentado de falha/recorrência. No sequenciamento de exoma completo, a hepatotoxicidade foi associada a um polimorfismo em VTI1A e aos genes METTL17 e PRSS57, mas nenhum atingiu significância em todo o genoma.

Conclusão: Em uma coorte clínica representativa de três regiões do Brasil, o status de acetilador do NAT2 foi associado ao risco de eventos adversos relacionados ao tratamento. Outros polimorfismos significativos merecem investigação em populações de estudo maiores, particularmente em relação ao risco de falha/recorrência do tratamento.