

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

KARINA MARQUES SANTOS

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS EM PACIENTES EM TRATAMENTO DE
ILTb FRENTE A ADMINISTRAÇÃO DE DOSE MODIFICADA DE ISONIAZIDA**

CAMPO GRANDE-MS

2025

KARINA MARQUES SANTOS

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS EM PACIENTES EM TRATAMENTO DE
ILTB FRENTE A ADMINISTRAÇÃO DE DOSE MODIFICADA DE ISONIAZIDA**

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito para a conclusão do curso de mestrado no programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Prof. Dr. Julio Henrique Rosa Croda

CAMPO GRANDE-MS

2025

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder força, sabedoria e coragem em todos os momentos desta jornada.

Ao meu marido, Fernando, pelo apoio incondicional, paciência, amor, carinho, cuidado e incentivo constantes.

Aos meus pais, Manoel e Izabel, e ao meu irmão Júlio, pelo amor, compreensão e confiança, fundamentais para que eu chegasse até aqui.

Aos amigos de trabalho, pelo companheirismo diário, minha amiga Karla Regina, pela ajuda, parceria, amizade, que em diversos momentos foram extremamente importantes.

A minha amiga e parceira Dhienery, por ter me ajudado na execução do projeto, sua ajuda foi de grande valia em diversos momento.

Ao meu orientador, professor Júlio Croda, pela orientação competente, pela dedicação e pela confiança depositada em meu trabalho.

À banca examinadora Ana Lucia Lyrio, Anamaria Paniago, Patrícia Vieira e Marco Puga, pela disponibilidade, pelas contribuições valiosas e pelo olhar cuidadoso que enriqueceram esta dissertação.

E por fim a todos que, de alguma forma, fizeram parte desta caminhada, minha sincera gratidão.



Ata de Defesa de Dissertação
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias
Mestrado

Aos vinte e três dias do mês de outubro do ano de dois mil e vinte e cinco, às nove horas, na modalidade eletrônica, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Julio Henrique Rosa Croda (UFMS), Ana Lucia Lyrio de Oliveira (UFMS) e Marco Antonio Moreira Puga (FIOCRUZ), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho da aluna: **KARINA MARQUES SANTOS**, CPF ***.313.241-**, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Curso de Mestrado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "**AValiação DOS EFEITOS ADVERSOS EM PACIENTES EM TRATAMENTO DE ILTB FRENTE A ADMINISTRAÇÃO DE DOSE MODIFICADA DE ISONIAZIDA**" e orientação de Julio Henrique Rosa Croda. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra à aluna que expôs sua Dissertação. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR

Julio Henrique Rosa Croda (Interno)

Dra. Ana Lucia Lyrio de Oliveira (Interno)

Dra. Anamaria Mello Miranda Paniago (Interno) (Suplente)

Dr. Marco Antonio Moreira Puga (Externo)

Dra. PATRICIA VIEIRA DA SILVA (Externo) (Suplente)

ASSINATURA

Documento assinado digitalmente
JULIO HENRIQUE ROSA CRODA
Data: 23/10/2025 09:07:53-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Documento assinado digitalmente
ANA LUCIA LYRIO DE OLIVEIRA
Data: 23/10/2025 09:26:52-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Documento assinado digitalmente
MARCO ANTONIO MOREIRA PUGA
Data: 23/10/2025 09:20:47-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

RESULTADO FINAL:

☒ Aprovação

☐ Aprovação com revisão

☐ Reprovação

OBSERVAÇÕES:

Nada mais havendo a ser tratado, o Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:

Presidente da Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente
KARINA MARQUES SANTOS
Data: 23/10/2025 15:50:32-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Aluna

RESUMO

Introdução: A tuberculose, é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, pode se apresentar de forma latente ou ativa. O tratamento da infecção latente envolve fármacos como a isoniazida, cuja metabolização depende da enzima NAT2, responsável pela acetilação do medicamento. A atividade dessa enzima é geneticamente determinada, permitindo classificar os indivíduos em acetiladores lentos, intermediários ou rápidos, o que pode influenciar a farmacocinética, a eficácia terapêutica e a suscetibilidade a eventos adversos. Indivíduos acetiladores lentos apresentam maior risco de toxicidade, enquanto os rápidos podem metabolizar o fármaco rapidamente, afetando a concentração plasmática e a resposta ao tratamento. **Métodos:** Este estudo integra um ensaio clínico de fase 1 sobre teste farmacogenômico no local de atendimento, com o objetivo de otimizar a dosagem de isoniazida no tratamento da tuberculose latente. O estudo foi composto por cinco grupos: pessoas vivendo com HIV profissionais de saúde, contatos domiciliares de casos confirmados de tuberculose pulmonar, trabalhadores do sistema prisional e população privada de liberdade. O perfil de acetilação dos Foi determinado o perfil de acetilação dos participantes foi determinado com base na atividade da enzima NAT2, classificando-os como acetiladores rápidos, intermediários ou lentos. Cada participante recebeu 12 doses semanais de tratamento, com ajustes experimentais da dosagem de isoniazida na segunda semana conforme o perfil de acetilação. A dose padrão para adultos com peso superior a 40 kg foi de 900 mg de rifapentina e 900 mg de isoniazida, ambas por via oral, associadas a 50 mg de vitamina B6 para prevenção de neurite periférica. **Resultados e Discussão:** No total, 172 participantes foram incluídos no estudo, sendo identificados os fenótipos de acetilação em 163: 85 intermediários, 63 lentos e 15 rápidos. Entre esses, 78 iniciaram o tratamento, as análises mostraram que idade, gênero e raça/cor não apresentaram associação estatisticamente significativa com os EA, embora tenham sido observadas maiores frequências em indivíduos acima de 50 anos e no sexo feminino. A estratificação por perfil de acetilação revelou maior concentração de EA nos intermediários, recorrência persistente nos lentos e menor frequência nos rápidos. A análise temporal indicou que a maioria dos eventos ocorreu nas primeiras semanas, com predomínio de manifestações gastrointestinais. Além disso, identificou-se alta proporção de múltiplos eventos por participante.

Palavras-chave: N-acetiltransferase 2 (NAT2). Reação adversas; Tuberculose.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (TB), caused by *Mycobacterium tuberculosis*, can manifest as either latent or active disease. The treatment of latent TB infection (LTBI) typically involves drugs such as isoniazid, the metabolism of which depends on the NAT2 enzyme responsible for drug acetylation. NAT2 activity is genetically determined by classifying individuals as slow, intermediate, or fast acetylators, which can influence pharmacokinetics, therapeutic efficacy, and susceptibility to adverse events. Slow acetylators are at higher risk of drug toxicity, whereas fast acetylators metabolize the drug more rapidly, potentially affecting plasma concentrations and treatment response. **Methods:** This study was a Phase 1 clinical trial integrating point-of-care pharmacogenomic testing to optimize isoniazid dosing for LTBI treatment. The participants included people living with HIV, healthcare professionals, household contacts of confirmed pulmonary TB cases, prison system workers, and incarcerated individuals. Acetylation profiles were determined based on NAT2 enzyme activity and were classified as slow, intermediate, or fast. The participants received 12 weekly doses of treatment, with experimental dose adjustments of isoniazid in the second week according to the acetylation profile. The standard adult dose (>40 kg) consisted of 900 mg rifapentine and 900 mg isoniazid orally, combined with 50 mg vitamin B6 to prevent peripheral neuropathy. **Results and Discussion:** In total, 172 participants were included in the study, with acetylation phenotypes identified in 163: 85 intermediate, 63 slow, and 15 rapid. Of these, 78 initiated the treatment. Analyses showed that age, sex, and race/color had no statistically significant association with adverse events (AEs), although higher frequencies were observed in individuals over 50 years of age and in females. Stratification by acetylation profile revealed a higher concentration of AEs in intermediates, persistent recurrence in slow acetylators, and a lower frequency in rapid acetylators. Temporal analysis indicated that most events occurred in the first week, predominantly in the gastrointestinal tract. In addition, a high proportion of multiple events per participant was identified.

Keywords: N-acetyltransferase 2 (NAT2). Adverse reactions. Tuberculosis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Descrição da quantidade de eventos adversos e participantes que tiveram mais de 1 evento	42
Figura 2 - Distribuição de participantes segundo o número de eventos adversos....	43
Figura 3 - Participantes por padrão de recorrência	43
Figura 4 - Quantidade de eventos distintos por participantes.....	45
Figura 5 - Composição de sem/com EA por perfil e faixa etária.....	46
Figura 6 - Eventos adversos por semana (1-12) por perfil de acetilação.....	48
Figura 7 - Contagem de eventos adversos por semana e categoria	48
Figura 8 - Contagem de eventos adversos por semana e categoria por perfil de acetilação	51
Figura 9 - Composição de gravidade por perfil	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação de EAs por grau de certeza quanto a causalidade	32
Tabela 2 - Classificação de grau do EAs de acordo com a descrição sintomática por avaliação médica.....	32
Tabela 3 - Distribuição das características sociodemográficas segundo a ocorrência de eventos adversos durante o tratamento	35
Tabela 4 - Distribuição das características sociodemográficas segundo o perfil de acetilação dos participantes	36
Tabela 5 - Associação entre variáveis sociodemográficas e ocorrência de eventos adversos em indivíduos em tratamento da infecção latente por tuberculose	38
Tabela 6 - Associação entre variáveis sociodemográficas e o fenótipo de acetilação da isoniazida em participantes do estudo.....	40
Tabela 7 - Comparação dos escores de eventos adversos segundo o perfil de acetilação dos participantes (Teste de Kruskal-Wallis)	41

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	10
2.1	Tuberculose	10
2.1.1	Epidemiologia	10
2.1.2	Mycobacterium tuberculosis.....	11
2.1.3	Transmissão	12
2.1.4	Patogênese e Fisiopatologia.....	13
2.1.5	Tuberculose ativa (TB).....	15
2.1.6	Tuberculose latente (ILTB).....	16
2.2	Tuberculose: diagnóstico, tratamento e prevenção.....	17
2.2.1	Exame clínico: Sintomas e diagnóstico.....	17
2.3	Tratamento.....	19
2.3.1	Tuberculose ativa.....	19
2.3.2	Tuberculose latente	20
2.3.3	Protocolos de tratamento e riscos associados.....	22
2.3.4	Polimorfismo no gene NAT2 e variabilidade farmacocinética	23
2.3.5	Teste clínicos de tratamento empregando dose modificada.....	25
3	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	26
4	OBJETIVOS	27
4.1	Objetivos gerais	27
4.2	Objetivos específicos	27
5	METODOLOGIA.....	27
5.1	Definição do estudo	27
5.2	População do estudo	28
5.3	CrITÉRIOS de elegibilidade.....	28
5.4	Alocação do participante.....	29
5.5	Método de coleta de dados.....	29
5.6	Intervenção	29
5.7	Dosagem.....	30

5.8	Eventos adversos (EA)	30
5.9	Registro e Documentação de EAs	31
5.10	Considerações éticas	33
5.11	Controle de qualidade	33
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
6.1	Desfecho do estudo	34
7	CONCLUSÃO	54
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	55

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma enfermidade infecciosa ocasionada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), tradicionalmente denominado bacilo de Koch, em referência a Robert Koch, médico patologista e pioneiro da microbiologia, responsável pela identificação do agente etiológico em 1882, evento considerado um marco histórico para o avanço científico no entendimento da doença (BATISTA et al., 2020).

Atualmente, a TB é umas das principais causadoras de mortalidade entre as doenças infecciosas em escala global. Caracteriza-se por um período de incubação prolongado e, em sua apresentação mais prevalente, acomete o parênquima pulmonar. Todavia, pode manifestar sob a forma extrapulmonar, atingindo estruturas como o abdômen, pele, gânglios linfáticos, trato geniturinário, ossos, sistema nervoso central e articulações. A transmissão ocorre por via aérea, mediante a inalação de partículas em suspensão liberadas por indivíduos com a doença ativa ao tossir, espirrar ou falar, favorecendo a disseminação do bacilo em ambientes compartilhados (LUIES; PREEZ, 2020; BATISTA et al., 2020).

A tuberculose pode se apresentar sob duas condições clínicas distintas: latente e ativa. Na forma latente, o hospedeiro encontra-se assintomático e não transmite a infecção, enquanto na forma ativa há manifestação sintomatológica e potencial de contágio. O diagnóstico da infecção latente baseia-se em exames imunológicos, como o *Interferon Gamma Release Assays* (IGRA) e o *Purified Protein Derivative* (PPD), cuja positividade indica resposta imune frente ao *M. tuberculosis* (TAN et al., 2020; PELOQUIN; DAVIES, 2021).

O risco de progressão da infecção latente para a forma ativa é substancialmente elevado em indivíduos imunocomprometidos ou em contato próximo com casos ativos, destacando pessoas vivendo com HIV, receptores de transplantes, usuários de imunossupressores e pacientes submetidos à hemodiálise (KHBIBULLINA et al., 2022).

O tratamento da infecção latente por tuberculose (ILTB) contempla três esquemas preferenciais e duas opções alternativas. Os regimes de primeira escolha incluem: isoniazida associada à rifapentina, administrada semanalmente por 3 meses; rifampicina em dose diária durante 4 meses; ou a combinação de

isoniazida e rifampicina, em regime diário, por 3 meses. Como alternativas, preconizam-se 6 a 9 meses de isoniazida em uso diário, embora esse regime esteja vinculado a maior risco de hepatotoxicidade (STERLING et al., 2020).

Os fármacos empregados na terapêutica da ILTB podem ocasionar reações adversas, sendo a enzima *N-acetiltransferase 2* (NAT2) determinante nesse processo, por desempenhar papel fundamental na metabolização medicamentosa por meio da acetilação. Ressalta-se que a atividade da NAT2 é geneticamente modulada, possibilitando a classificação dos indivíduos em acetiladores lentos, intermediários ou rápidos, o que influencia diretamente a farmacocinética e o perfil de toxicidade (RICHARDSON et al., 2018).

Considerando o risco de hepatotoxicidade e de outros eventos adversos associados ao tratamento da ILTB, sobretudo em indivíduos classificados como acetiladores lentos, que apresentam maior predisposição a efeitos tóxicos hepáticos, o presente estudo propõe-se a avaliar a eficácia e a segurança da utilização de doses ajustadas de isoniazida.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Tuberculose

2.1.1 Epidemiologia

Entre 2021 e 2022, observou um aumento no número de pessoas que desenvolveram tuberculose no Brasil. A taxa passou de 34,3 casos por 100.000 habitantes, em 2021, para 38 casos por 100.000 habitantes, em 2022 (BRASIL, 2024). Nesse mesmo ano, a mortalidade pela doença permaneceu elevada em diversos estados, revelando desigualdades regionais no impacto da tuberculose. O Amazonas apresentou a maior taxa, com 5,1 óbitos por 100.000 habitantes, seguido pelo Rio de Janeiro (4,7), Mato Grosso do Sul (3,9) e Pará (3,9). Ao todo, 12 estados registraram taxas superiores à média nacional de 2,72 óbitos por 100.000 habitantes (BRASIL, 2024).

Em 2023, a tuberculose continuou a representar um importante problema de saúde pública global. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que aproximadamente 10,8 milhões de pessoas adoeceram devido à doença, das quais 8,2 milhões tiveram seus casos oficialmente notificados, o maior número já registrado pela entidade desde o início da coleta de dados global

(ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2024). Ainda em 2023, estima-se que 1,09 milhão de pessoas tenham falecido em decorrência da tuberculose, evidenciando o grande desafio no controle da enfermidade (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2024).

No mesmo ano, o Brasil notificou 80.012 novos casos, com uma taxa de incidência de 37,0 casos por 100.000 habitantes, o que representa uma discreta redução em relação a 2022 (BRASIL, 2024).

A análise da distribuição geográfica dos casos mostra que a carga global da tuberculose permanece desigual. Em 2023, 45% dos casos confirmados concentraram-se no Sudeste Asiático, seguidos pela África (24%) e pelo Pacífico Ocidental (17%). O Mediterrâneo Oriental respondeu por 8,6% dos casos, enquanto as Américas registraram 3,2% e a Europa, 2,1% (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2024).

Entre 2020 e 2023, as taxas de incidência global da tuberculose aumentaram 4,6%, reforçando a necessidade de estratégias mais efetivas de prevenção, diagnóstico e tratamento em escala mundial (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2024).

2.1.2 *Mycobacterium tuberculosis*

Evidências científicas indicam que o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), agente etiológico da tuberculose, descende de linhagens de micobactérias ambientais e emergiu no Corno de África durante o Paleolítico Superior, há aproximadamente 70 000 anos. A dispersão geográfica deste patógeno ocorreu de modo concomitante com as migrações humanas, estabelecendo como um parasita obrigatório do hospedeiro humano (CHANDRA et al., 2022).

A transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* ocorre por via inalatória, através de aerossóis provenientes de indivíduos com tuberculose ativa, infectando primariamente macrófagos alveolares. Subsequentemente, a bactéria dissemina para o interstício pulmonar, onde invade outras células do sistema imune, tais como macrófagos derivados de monócitos, células dendríticas e neutrófilos. O curso da infecção é influenciado por fatores como genética do hospedeiro, comorbidades, fatores ambientais e variabilidade genética da estirpe bacteriana (CHANDRA et al., 2022).

O *Mycobacterium tuberculosis* constitui um patógeno altamente adaptado ao ser humano, tendo evoluído estratégias para subverter as defesas imunitárias e assegurar a sua sobrevivência intracelular. Entre os principais mecanismos ressaltam: a inibição da fusão fagossoma-lisossoma, a neutralização de espécies reativas de oxigênio e de azoto através de enzimas como superóxido dismutase e catalase-peroxidase, e a modulação da resposta imune com supressão de vias inflamatórias e indução de macrófagos com perfil M2, de baixa atividade microbicida (CAPELA et al., 2023).

O granuloma, embora represente uma tentativa do hospedeiro em conter a infecção, pode servir como nicho para a latência bacteriana, permitindo a persistência do patógeno e a sua eventual reativação (KAWAKA et al., 2021; CAPELA et al., 2023).

Além disso, o *Mycobacterium tuberculosis* interage com diversas moléculas do hospedeiro, incluindo receptores de reconhecimento de padrões (PRRs). Entre essas moléculas, chama a atenção a proteína amiloide A sérica (SAA), um biomarcador central da resposta de fase aguda e de patologias pulmonares, incluindo a tuberculose. Apesar da associação observada entre níveis elevados de SAA e a doença, os mecanismos moleculares da sua interação com o bacilo ainda não estão completamente esclarecidos (KAWAKA et al., 2021).

2.1.3 Transmissão

A tuberculose evidencia como uma doença fortemente associada a condições de vulnerabilidade social, caracterizando como a principal causa de morte por doenças infecciosas em todo o mundo. Entre os principais fatores de risco, englobam o consumo de álcool e tabaco, diabetes mellitus, doença renal crônica, coinfeção pelo HIV, exposição à sílica, desnutrição, situação de rua, contato próximo com indivíduos com tuberculose ativa e pacientes submetidos à esplenectomia (GELAW et al., 2021).

A transmissão ocorre predominantemente pela inalação de aerossóis contaminados, expelidos por portadores da forma pulmonar ativa da doença durante a tosse, o espirro ou a fala. A eficiência desse processo de contágio depende de fatores como a proximidade e o tempo de exposição, a carga

bacteriana presente no ambiente e a virulência da cepa envolvida (DAS et al., 2021).

Uma vez inaladas, as microgotículas contendo *Mycobacterium tuberculosis* atingem as vias aéreas, sobretudo os brônquios, onde o bacilo interage com a mucosa respiratória. Em resposta, ocorre a liberação de citocinas e quimiocinas, que atuam como mecanismos de defesa para limitar a entrada e a disseminação do patógeno (ISAJAR et al., 2023).

Após a infecção inicial, o sistema imune do hospedeiro pode conter o bacilo, levando ao estabelecimento da infecção latente. Nessa condição, o indivíduo não apresenta sintomas e não transmite a doença. Contudo, apenas os casos em que ocorre a forma clinicamente ativa possuem capacidade de propagação (DAS et al., 2021).

O risco de progressão da infecção latente para a tuberculose ativa é significativamente maior entre pessoas imunocomprometidas. Em escala global, a doença permanece entre as principais causas de mortalidade por agentes infecciosos, com maior incidência em regiões de alta endemicidade (DAS et al., 2021).

2.1.4 Patogênese e Fisiopatologia

A tuberculose é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), que penetra no organismo humano por meio do nariz ou da boca, alcançando os bronquíolos terminais e os alvéolos pulmonares. Quando uma pessoa com tuberculose ativa fala, tosse ou espirra, gotículas contendo o bacilo são expelidas no ar e podem ser inaladas por indivíduos saudáveis (SHARMA et al., 2021; ALSAYED; GUNOSEWOYO, 2023).

Após a inalação, as bactérias percorrem o trato respiratório até os pulmões, onde encontram a primeira linha de defesa: os macrófagos alveolares. Essas células fagocitam o patógeno e tentam neutralizar a infecção, mas o Mtb emprega mecanismos de evasão imunológica, como o bloqueio da fusão fagossomo-lisossomo e a inibição da apoptose, garantindo sua sobrevivência e replicação intracelular (ALSAYED; GUNOSEWOYO, 2023; CRONAN, 2022).

Nos estágios iniciais da infecção, as barreiras naturais do organismo alvéolos e vasos linfáticos procuram conter o avanço bacteriano. Entretanto, o Mtb pode utilizar rotas alternativas para se disseminar. Nesse processo, a

resposta imunológica adaptativa é ativada nos gânglios linfáticos, onde células dendríticas e linfócitos T desempenham papel fundamental no combate ao bacilo (FLYNN; CHAN, 2022).

O desenvolvimento da imunidade adaptativa ocorre entre duas e oito semanas após a infecção. Se eficaz, essa resposta controla a multiplicação bacteriana; caso contrário, o Mtb pode escapar para outros tecidos, ocasionando lesões e disseminação sistêmica (KANABALANU et al., 2021).

Como estratégia de contenção, o sistema imunológico forma granulomas, estruturas compostas por macrófagos, células dendríticas, linfócitos e fibroblastos. Em indivíduos saudáveis, a imunidade mediada por células T é ativada entre três e quatro semanas após a infecção, limitando a proliferação do Mtb. No entanto, o bacilo pode permanecer viável dentro dessas estruturas sem causar sintomas imediatos (SUÁREZ et al., 2019; UFIMTSEVA et al., 2021).

Quando a infecção é controlada, o bacilo permanece dormente dentro do granuloma, caracterizando a tuberculose latente. Em pessoas com imunidade comprometida, essa contenção pode falhar, permitindo que as bactérias persistam no organismo por anos. A ruptura do granuloma leva à reativação da infecção e ao surgimento da tuberculose ativa, com manifestações clínicas e risco de transmissão (ALSAYED; GUNOSEWOYO, 2023; MCHENRY et al., 2020; BATISTA et al., 2020).

Clinicamente, a doença pode ser classificada em tuberculose primária, quando a infecção ocorre pela primeira vez e não é controlada pelo sistema imune, evoluindo para doença ativa e transmissível; e tuberculose secundária, quando o bacilo latente é reativado, geralmente em situações de imunossupressão (MAISOM, 2022).

Quando a resposta inflamatória persiste por longos períodos, há acúmulo de células imunológicas nos alvéolos, resultando no desenvolvimento de múltiplas lesões pulmonares. Essas lesões incluem granulomas de diferentes tamanhos e composições celulares, que, ao se romperem, liberam os bacilos, favorecendo a progressão e a disseminação da tuberculose (SINIGAGLIA et al., 2020).

2.1.5 Tuberculose ativa (TB)

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), transmitida pelo ar por meio da inalação de gotículas expelidas por indivíduos com a forma ativa da doença. Essas partículas contaminadas afetam predominantemente os pulmões, caracterizando a tuberculose pulmonar, mas também podem atingir outros órgãos e sistemas, originando as chamadas formas extrapulmonares (PICHKA et al., 2020).

A tuberculose pulmonar ativa pode ser classificada em primária ou pós-primária. A forma primária ocorre principalmente em crianças ou em pessoas expostas ao bacilo pela primeira vez, sendo caracterizada pela formação de granulomas nos pulmões, que podem evoluir para o complexo de Ghon, composto por um foco pulmonar primário e linfonodos hilares envolvidos. Já a forma pós-primária é mais frequente em adultos previamente sensibilizados pelo bacilo, mas não envolve linfonodos ou outros órgãos (LUIES; PREEZ, 2020).

No caso da tuberculose extrapulmonar, o bacilo se dissemina além dos pulmões, comprometendo diferentes órgãos e sistemas. As manifestações clínicas mais comuns incluem:

- Tuberculose ganglionar, que afeta diretamente os linfonodos;
- Tuberculose musculoesquelética, envolvendo ossos e articulações;
- Tuberculose meníngea, quando o bacilo alcança as meninges, podendo causar meningite tuberculosa, uma complicação grave do sistema nervoso central;
- Outras formas menos prevalentes, como a tuberculose geniturinária e abdominal (CRESPO, 2022).

Do ponto de vista clínico, a tuberculose pulmonar apresenta evolução lenta e progressiva. Os sintomas mais característicos incluem febre, sudorese noturna, tosse persistente com expectoração mucosa ou hemoptóica, fadiga, perda significativa de peso e anorexia. Em estágios mais avançados, podem ocorrer complicações sistêmicas decorrentes da disseminação da doença (LUIES; PREEZ, 2020).

A resposta imunológica contra o *M. tuberculosis* é fundamental para o curso da infecção. Após a entrada do bacilo, o sistema imune desencadeia uma

reação inflamatória com a produção de citocinas e enzimas, que buscam conter a progressão da doença. Entretanto, em alguns casos, essa resposta pode ser exacerbada, resultando em danos ao tecido pulmonar. Como estratégia de contenção, o organismo forma granulomas, estruturas celulares que isolam o bacilo e limitam a sua multiplicação (LUIES; PREEZ, 2020).

Embora a tuberculose possa atingir qualquer indivíduo, pessoas com sistema imunológico comprometido apresentam maior vulnerabilidade para o desenvolvimento da forma ativa e transmissível da doença (PICHKA et al., 2020).

2.1.6 Tuberculose latente (ILTb)

A tuberculose em fase latente afeta cerca de 25% da população mundial, segundo relatório da Organização Mundial da Saúde de 2023, representando um cenário preocupante devido ao risco de progressão para a forma ativa da doença, o que aumentaria significativamente o número de pessoas acometidas (CANALLES et al., 2023).

Crianças e adolescentes demonstram maior vulnerabilidade à progressão da tuberculose, sendo a maioria dos casos registrada em crianças menores de cinco anos, grupo especialmente suscetível, com taxas de mortalidade que podem alcançar até 80% nos casos que evoluem para a fase ativa. Esses dados ressaltam a importância de medidas preventivas e intervenções direcionadas às faixas etárias de maior risco (CANALLES et al., 2023).

Indivíduos com tuberculose latente não apresentam sinais ou sintomas da doença, uma vez que o sistema imunológico mantém a infecção sob controle por meio da formação de granulomas, estruturas que confinam as bactérias e impedem sua propagação. Dessa forma, pessoas com infecção latente não transmitem a doença a outros indivíduos (CANALLES et al., 2023).

O *Mycobacterium tuberculosis* pode permanecer adormecido durante a fase latente da infecção, quando o sistema imunológico consegue controlar a bactéria, isolando-a nos granulomas, estruturas que funcionam como uma “prisão” para o bacilo, impedindo sua multiplicação (JUNG; SCHLUGER, 2020).

Para manter esse controle, o sistema imunológico precisa estar funcional, sendo as células T helper tipo 1 (Th1) fundamentais nesse processo. Elas liberam interferon-gama (IFN- γ), responsável por ativar os macrófagos. Esses

macrófagos ativados contribuem para a contenção do bacilo, limitando sua replicação e prevenindo a progressão para a forma ativa da doença (JUNG; SCHLUGER, 2020).

2.2 Tuberculose: diagnóstico, tratamento e prevenção

2.2.1 Exame clínico: Sintomas e diagnóstico

A tuberculose (TB) pode manifestar de diferentes formas, variando conforme o órgão afetado. Na forma extrapulmonar, os sinais e sintomas dependem da localização da infecção, da extensão da doença e da resposta imunológica do paciente. Em alguns casos, alterações em exames de imagem podem ser pouco significativas (CHENG et al., 2022).

Na tuberculose pulmonar, os sintomas surgem de forma insidiosa, incluindo tosse persistente com secreção, fadiga, fraqueza, perda de peso, falta de apetite, mal-estar geral e sudorese noturna. A doença pode levar a complicações metabólicas, como deficiência de vitamina D, alterações hematológicas e impacto na microbiota intestinal (LUIES; PREEZ, 2020).

Nos quadros mais graves, a multiplicação descontrolada do *Mycobacterium tuberculosis* causa danos diretos aos macrófagos, resultando em sintomas severos como hemoptise, dor torácica, dispneia, febre elevada e exaustão (LUIES; PREEZ, 2020). Assim que um caso de TB é confirmado, torna-se essencial rastrear e monitorar os contatos próximos do paciente para prevenir a disseminação da doença (CARRANZAN et al., 2020).

Grande parte das pessoas infectadas pelo bacilo não desenvolve sintomas, permanecendo em uma condição denominada tuberculose latente (ILTB). Sem tratamento, entre 5% e 10% dessas pessoas podem evoluir para a forma ativa ao longo da vida (STERLING et al., 2020). O diagnóstico diferencial entre as formas ativa e latente permanece desafiador, pois não existem testes capazes de prever com precisão quem irá desenvolver a doença (SINIGAGLIA et al., 2020).

O diagnóstico da TB envolve métodos laboratoriais e de imagem. Entre os exames diretos, a baciloscopia de escarro é o mais utilizado, por ser de baixo custo e ampla disponibilidade. Realizada com duas amostras de escarro coletadas em momentos diferentes, permite identificar bacilos álcool-ácido resistentes, embora sua sensibilidade varie entre 60% e 80% e exija elevada

carga bacilar (>5.000 bacilos/mL). Em indivíduos com coinfeção pelo HIV, sua eficácia é reduzida (SILVA; D.R. et al., 2021; MARTIS; SANTOS; F.J. et al., 2024).

A cultura de escarro é considerada o padrão de referência para o diagnóstico, apresentando sensibilidade de até 80% e especificidade de 98%. Permite identificar o *M. tuberculosis* mesmo em baixas cargas bacilares e diferenciar espécies de micobactérias. Os meios sólidos são mais acessíveis, porém lentos (2 a 8 semanas), enquanto os líquidos automatizados oferecem resultados mais rápidos (10 a 42 dias). Em casos extrapulmonares, a cultura mostra baixa eficácia para pleurite tuberculosa (<15%), mas é útil no diagnóstico de empiema (SILVA; D.R. et al., 2021).

A Prova Tuberculínica (PT) avalia a resposta imunológica ao bacilo por meio da aplicação intradérmica de derivado proteico purificado (PPD). A reação é mediada por linfócitos T de memória e resulta em endurecimento da pele após 48 a 72 horas. O teste, entretanto, apresenta limitações: pode gerar falsos negativos em pacientes imunossuprimidos, crianças pequenas ou pessoas vivendo com HIV, e falsos positivos em decorrência da vacina BCG ou da exposição a micobactérias não tuberculosas (SHAPOVALOVA et al., 2016; TURNER, 2024).

Os ensaios de liberação de interferon-gama (IGRA) representam uma alternativa diagnóstica, baseando-se na detecção de IFN- γ secretado por linfócitos T após exposição a antígenos específicos do *M. tuberculosis*. Métodos como o QuantiFERON®-TB Gold (ELISA) e o T-SPOT.TB® (ELISPOT) são amplamente utilizados. Esses testes não sofrem interferência da vacinação com BCG, mas, assim como a PT, não diferenciam infecção latente de ativa (BERMAWI et al., 2024; SHAPOVALOVA, 2016).

Os exames de imagem desempenham papel central na investigação da TB. A radiografia de tórax é o principal recurso diagnóstico inicial, permitindo identificar achados como cavitações, nódulos e derrames pleurais. Na TB primária, comum em crianças, observa-se o nódulo de Ghon e linfonodomegalias hilares; já na forma pós-primária, são mais frequentes cavitações e nódulos nos lobos superiores. A tomografia computadorizada (TC) apresenta maior sensibilidade e é indicada quando os achados radiográficos são inconclusivos, além de fornecer melhor avaliação da extensão da doença e do

comprometimento linfonodal. Avanços recentes incluem o uso de sistemas de diagnóstico assistido por computador (CAD) para reduzir erros de interpretação e acelerar o processo diagnóstico (MARTINS; SILVA et al., 2021; RAHMAN et al., 2020).

Nas formas extrapulmonares, a TC, a ressonância magnética e a ultrassonografia são recursos complementares importantes, permitindo detectar a disseminação do bacilo para outros órgãos. A TB miliar, por exemplo, é mais bem visualizada na TC, evidenciando lesões disseminadas em múltiplas regiões pulmonares. Já na tuberculose extrapulmonar, esses métodos contribuem para o diagnóstico de acometimentos como meningite, linfonodomegalias e lesões osteoarticulares (SUÁREZ et al., 2019).

2.3 Tratamento

2.3.1 Tuberculose ativa

O tratamento da tuberculose ainda segue uma abordagem que divide a doença em duas categorias: TB ativa e infecção latente (GRAY et al., 2023).

O tratamento da tuberculose pulmonar começa com uma combinação de quatro medicamentos: isoniazida (INH), rifampicina (RMP), etambutol (EMB) e pirazinamida (PZA), administrados durante os primeiros dois meses. Após a fase inicial, o tratamento é continuado com dois medicamentos, INH e RMP, por mais quatro meses, totalizando seis meses de terapia. (ALSAYED; GUNOSEWOYO, 2023).

Nos casos de formas extrapulmonares e disseminadas, o tratamento pode durar mais tempo. Por exemplo, a TB que afeta os linfonodos geralmente é tratada por 6 meses, enquanto os casos que envolvem ossos ou articulações podem exigir até 9 meses de tratamento. Se o sistema nervoso central estiver comprometido, o tratamento pode durar até um ano. Quando a doença está disseminada, a duração do tratamento precisa ser ajustada conforme a resposta do paciente. Em geral, não é necessário utilizar doses superiores às recomendadas. Além disso, o tratamento pode ser indicado mesmo durante a gravidez. (SUÁREZ et al., 2019).

No caso da tuberculose resistente a medicamentos (TB-MR), a OMS indica um tratamento mais curto, com duração de 9 a 11 meses. Substituindo regimes anteriores que duravam de 18 a 24 meses. Inicia-se com 4 a 6 meses,

com bedaquilina (BDQ) e delamanida (DLM), seguidos de 5 meses com uma combinação reduzida de fármacos. BDQ e DLM. (ALSAYED; GUNOSEWOYO, 2023).

O tratamento para a tuberculose multidroga resistente (TB MDR) varia conforme a resistência do paciente e a gravidade da doença, seguindo as orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS). O tratamento para TB MDR pode envolver:

- De 9 a 12 meses: Combinação de BDQ, levofloxacino, etionamida, etambutol, INH, pirazinamida e CFZ, seguida por 5 meses com levofloxacino, CFZ, etambutol e pirazinamida.
- De 18 a 20 meses: Para casos graves, com BDQ, levofloxacino, LZD e medicamentos do Grupo B, e, se necessário, do Grupo C.
- De 6 a 9 meses (em pesquisa): Para pacientes com resistência a fluoroquinolonas, utilizando BDQ, pretomanida e LZD (PEREIRO et al., 2023).

2.3.2 Tuberculose latente

Em 1999, a American Thoracic Society (ATS) publicou as primeiras diretrizes específicas para o tratamento da infecção latente por tuberculose (ILTB), marcando um avanço significativo na área da pneumologia. Esse documento introduziu a substituição do termo “tratamento preventivo” por “tratamento da ILTB”, refletindo uma compreensão mais precisa da doença (BEHR et al., 2021). A nova terminologia baseou na constatação de que a ILTB envolve a presença de bactérias *Mycobacterium tuberculosis* ainda viáveis, porém inativas, localizadas principalmente nos pulmões e controladas por um delicado equilíbrio do sistema imunológico (PADHI et al., 2023).

Na mesma época, estudos longitudinais demonstraram que o tratamento da ILTB reduz significativamente o risco de progressão para tuberculose ativa, com taxas de eficácia entre 60% e 90%. Essa abordagem é especialmente relevante para indivíduos com imunidade comprometida, como pessoas vivendo com HIV ou em uso de medicamentos imunossupressores (MØLHAVE; WEJSE, 2020). Com base nessas evidências, o tratamento da ILTB passou a integrar o plano *End TB* da Organização Mundial da Saúde (OMS), priorizando o diagnóstico e a intervenção em grupos de maior risco (WORLD et al., 2024)

Esquema tradicional com isoniazida (H6-9) e considerado padrão, o regime com isoniazida apresenta eficácia consolidada, com taxas de proteção entre 60% e 90% contra a progressão para tuberculose ativa. As opções posológicas incluem administração diária (5 mg/kg, até 300 mg) ou regime supervisionado bisemanal (15 mg/kg, até 900 mg). Apesar do baixo custo e ampla disponibilidade, a hepatotoxicidade (2% a 4% dos casos) e a baixa adesão aos esquemas prolongados permanecem desafios clínicos relevantes (STERLING et al., 2020; LOPEZ et al., 2023).

O regime com rifampicina por quatro meses (4R) passou a ser recomendado pela OMS em 2018 como alternativa eficaz ao esquema tradicional. Apresenta eficácia semelhante (80% a 90%) e menor toxicidade hepática. Entretanto, seu uso requer atenção devido a possíveis interações medicamentosas, especialmente com antirretrovirais e contraceptivos orais, demandando acompanhamento farmacológico individualizado (MENZIES et al., 2022; NAISANG et al., 2023).

O esquema 3HP consiste em doses semanais supervisionadas de 900 mg de isoniazida e rifapentina durante três meses. Recomendado pela OMS e pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), apresenta elevada eficácia (91%), boa tolerabilidade e altas taxas de adesão (aproximadamente 85%). É aplicável a populações específicas, incluindo pessoas vivendo com HIV e crianças, embora a necessidade de supervisão direta possa representar um desafio logístico (SADOWSKI et al., 2023; STERLING et al., 2020).

Em 2020, a OMS passou a recomendar o regime 1HP, que consiste na administração diária de isoniazida (INH) e rifapentina (RPT) durante 28 dias consecutivos. O tratamento é indicado para pessoas com mais de 13 anos, nas quais a tuberculose ativa tenha sido descartada, incluindo indivíduos vivendo com HIV, imunocomprometidos e contatos próximos de casos de tuberculose. Esse esquema tem demonstrado alta eficácia, maior adesão e menor incidência de eventos adversos em comparação aos regimes prolongados (ASSEFA et al., 2023).

A infecção latente por tuberculose é reconhecida como um reservatório epidemiológico estratégico para o controle da doença. Nesse contexto, as abordagens terapêuticas têm se tornado cada vez mais personalizadas,

considerando fatores como perfil de risco individual, possíveis interações medicamentosas e características epidemiológicas locais (BRASIL, 2022).

2.3.3 Protocolos de tratamento e riscos associados

Existem dois principais regimes utilizados para prevenir a tuberculose ativa (TB) em indivíduos com infecção latente: o regime diário de isoniazida por nove meses (9H) e o regime de três meses com doses semanais de isoniazida e rifapentina (3HP). O esquema 3HP, por ser mais curto, apresenta vantagens como maior adesão ao tratamento e menor risco de lesão hepática induzida por medicamentos (DILI) (JUNG; SCHLUGER, 2020).

Embora o 3HP possa ocasionar efeitos adversos leves, como sintomas semelhantes aos da gripe, esses são geralmente transitórios e não comprometem significativamente a saúde dos pacientes. Estudos demonstram que tanto o 3HP quanto o 9H são eficazes e seguros em diferentes populações étnicas, incluindo asiáticos e grupos multirraciais. No entanto, pesquisas adicionais são necessárias para avaliar melhor os efeitos desses regimes em populações específicas (TSENG et al., 2021).

De acordo com as orientações do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), o regime 3HP não é indicado para gestantes, crianças menores de dois anos, pessoas vivendo com HIV sob determinados tratamentos ou indivíduos com resistência à isoniazida e rifampicina (JUNG; SCHLUGER, 2020). Durante o tratamento com 3HP, alguns pacientes relatam sintomas semelhantes aos de uma síndrome gripal, incluindo febre, calafrios, cefaleia, tontura, artralgia, fadiga, reações cutâneas e sintomas gastrointestinais. Outros efeitos menos frequentes, como prurido, erupções cutâneas, náuseas e vômitos, embora raros, podem gerar preocupação entre médicos e pacientes. Esses efeitos foram inicialmente observados com o uso intermitente de rifampicina em doses elevadas no tratamento da TB ativa (SADOWSKI et al., 2023).

A rifampicina pode interagir com diversos medicamentos, como antivirais, antifúngicos e imunossupressores, devido à ativação da enzima CYP-450. Um efeito comum, mas inofensivo, é a coloração alaranjada da urina, que pode causar estranhamento nos pacientes (JONES et al., 2024).

Apesar da importância da isoniazida no tratamento da tuberculose, ela pode provocar efeitos adversos graves, como hepatotoxicidade e neuropatia

periférica. Entretanto, a suplementação com vitamina B6 é eficaz na prevenção da neuropatia, aumentando a segurança do tratamento (JONES et al., 2024).

Regimes de curta duração tendem a ser mais aceitos pelos pacientes em comparação aos de longa duração. Estudos indicam que esquemas mais curtos mantêm eficácia na prevenção da TB ativa e não apresentam diferenças significativas em termos de toxicidade em relação aos regimes mais prolongados (LAZA et al., 2023).

2.3.4 Polimorfismo no gene NAT2 e variabilidade farmacocinética

O tratamento da tuberculose combina fármacos como isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida, que, apesar da elevada eficácia terapêutica, podem causar efeitos adversos, incluindo distúrbios gastrointestinais, hepatotoxicidade, alterações neurológicas e reações alérgicas. Entre esses, a isoniazida (INH), amplamente utilizada no tratamento da tuberculose ativa e da infecção latente, destaca-se como uma das principais responsáveis por lesões hepáticas, risco potencialmente agravado por fatores genéticos (RICHARDSON et al., 2018; ZHANG et al., 2018).

O gene N-acetiltransferase 2 (NAT2) codifica a enzima NAT2, cuja principal função é catalisar reações de acetilação, atuando na detoxificação de fármacos e xenobióticos, especialmente compostos derivados de aril-hidrazinas, como a isoniazida. Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) presentes na região codificadora do gene NAT2 alteram sua atividade enzimática, resultando em três fenótipos de acetilação: lento, intermediário e rápido. (KHAN et al., 2019).

Indivíduos com dois alelos mutantes são classificados como acetiladores lentos, caracterizados por menor capacidade de metabolização, o que pode levar ao acúmulo de metabólitos tóxicos e maior risco de hepatotoxicidade. Já os acetiladores rápidos, portadores de dois alelos de tipo selvagem, metabolizam a isoniazida mais rapidamente, podendo comprometer a eficácia terapêutica. Os acetiladores intermediários, com um alelo selvagem e outro mutante, apresentam metabolismo balanceado e, geralmente, boa resposta clínica (KHAN et al., 2019; DUTRA et al., 2024).

A farmacocinética da isoniazida reforça a importância da variabilidade genética. Após a ingestão, o fármaco é rapidamente absorvido e atinge o pico

de concentração plasmática, sendo metabolizado pela NAT2 no fígado (VERMA et al., 2021). Variações no gene NAT2 influenciam esse processo: acetiladores lentos apresentam maior risco de hepatotoxicidade, enquanto acetiladores rápidos podem não alcançar concentrações eficazes do medicamento, levando a falhas terapêuticas (HONG et al., 2020; JONES et al., 2024).

Estudos indicam ainda que a maturação enzimática pode interferir no metabolismo da isoniazida em crianças, o que reforça a necessidade de considerar a idade e o perfil genético no ajuste terapêutico (MASIPHEPHETHU et al., 2022). A resposta clínica também pode ser modulada por fatores ambientais e nutricionais, já que a biodisponibilidade da isoniazida pode ser reduzida quando ingerida com alimentos (HONG et al., 2020).

Do ponto de vista populacional, a distribuição dos fenótipos de acetilação da NAT2 apresenta significativa variação geográfica e étnica. Populações de asiáticos orientais e nativos americanos exibem as maiores frequências de acetiladores rápidos, enquanto grupos do sul da Europa apresentam prevalência intermediária, e populações da Ásia Central, Oriente Médio e Europa Ocidental são predominantemente compostas por acetiladores lentos (SINGH et al., 2009; MCDONAGH et al., 2014). Essa distribuição está associada à frequência de variantes como NAT2*5B e NAT2*6A, ligadas à redução da atividade enzimática. Evidências sugerem que pressões seletivas relacionadas à transição de sociedades nômades para agropastoris e mudanças dietéticas contribuíram para esse padrão (LOPES et al., 2023; MCDONAGH et al., 2014).

No Brasil, a elevada miscigenação resultou em grande heterogeneidade genética. Um estudo farmacogenético demonstrou que as regiões Norte (45,5%), Nordeste (51,3%) e Centro-Oeste (41,5%) apresentam maior prevalência de acetiladores lentos, enquanto no Sudeste predomina o fenótipo intermediário (40,3%) e, no Sul, especialmente no Rio Grande do Sul, observa-se a maior frequência de acetiladores rápidos (38%). Esses resultados revelam um gradiente geográfico no perfil de acetilação, possivelmente associado às distintas composições de ancestralidade genética regionais. (LOPES et al., 2023).

2.3.5 Teste clínicos de tratamento empregando dose modificada

Estudos têm avaliado diferentes regimes para o tratamento da infecção latente e ativa por tuberculose, buscando otimizar eficácia, segurança e adesão ao tratamento. Um estudo comparou a eficácia e a segurança do regime 3HP, composto por rifapentina e isoniazida administrados semanalmente por três meses, com outros tratamentos, como o regime 9H, que consiste em isoniazida diária por nove meses. (HUANG et al., 2021).

Os resultados indicaram que o regime 3HP apresenta eficácia semelhante ao 9H, menor risco de hepatotoxicidade e maior taxa de adesão dos pacientes. A rifapentina, devido à sua meia-vida mais longa, pode contribuir para a melhora dos resultados terapêuticos. No entanto, o estudo apontou a presença de viés de publicação, sugerindo a necessidade de pesquisas adicionais, especialmente com amostras menores, para confirmar a superioridade do 3HP na prevenção da tuberculose (HUANG et al., 2021).

Embora o regime 3HP esteja associado a uma maior ocorrência de reações adversas gerais incluindo erupções cutâneas, sintomas gripais, náuseas, tontura, cefaleia, febre e fadiga a maioria desses efeitos é leve e desaparece rapidamente. Em um estudo, 3,8% dos pacientes em 3HP apresentaram reações de hipersensibilidade, enquanto apenas 0,5% dos pacientes no regime 9H tiveram esse efeito. Apesar disso, o 3HP apresentou menor taxa de lesão hepática em comparação ao 9H, consolidando-se como uma opção vantajosa devido à sua curta duração (HUANG et al., 2021).

Pesquisas sugerem que a retirada da isoniazida do tratamento poderia tornar os regimes mais seguros e menos complexos, além de reduzir o número de comprimidos. Uma alternativa promissora, atualmente em estudo, consiste na administração diária de rifapentina por seis semanas. Embora os resultados em modelos animais, como camundongos, sejam animadores, ainda é necessário determinar a dose ideal para humanos, considerando diferenças no metabolismo do medicamento (RADTHE et al., 2021).

Em estudos pediátricos, verificou-se que é possível tratar crianças com tuberculose não grave em apenas quatro meses, alcançando eficácia equivalente ao tratamento padrão de seis meses. As reações adversas observadas foram poucas e concentraram-se nos primeiros quatro meses,

período em que todos os participantes seguiam o mesmo regime. Esses achados reforçam a importância de reduzir a duração do tratamento para melhorar a adesão e a qualidade de vida dos pacientes (TURKOVA et al., 2022).

Em adultos, pesquisas anteriores já indicavam que tratamentos mais curtos, com duração de quatro meses, são eficazes em casos menos graves, como aqueles sem cavitação pulmonar ou com baixa carga bacilar (TURKOVA et al., 2022). Mais recentemente, o estudo *Tuberculosis Trials Consortium Study 31/AIDS Clinical Trials Group A5349* demonstrou que um regime de quatro meses à base de rifapentina e moxifloxacino apresentou eficácia comparável ao tratamento padrão de seis meses, mesmo em casos mais graves, incluindo pacientes com cavitação pulmonar. Esses resultados indicam que regimes mais curtos não apenas mantêm a eficácia, mas também representam uma alternativa prática e segura para o manejo da tuberculose (TURKOVA et al., 2022).

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O tratamento da tuberculose latente (ILTb) é fundamental para prevenir a tuberculose ativa, eliminando a bactéria antes que ela se desenvolva na forma ativa da doença. Isso ajuda a evitar que a pessoa sofra com os sintomas e as complicações graves, que podem até levar ao óbito. A isoniazida em associação com a rifapentina, é um dos medicamentos essenciais no tratamento da tuberculose ativa e latente. Embora o tratamento tenha evoluído bastante ao longo do tempo, esses medicamentos ainda podem causar efeitos adversos e hepatotoxicidade, principalmente por causa da sua composição e da duração do tratamento.

O regime preventivo 3HP (isoniazida e rifapentina, uma vez por semana por três meses) é altamente eficaz e tem alta taxa de adesão. A isoniazida é metabolizada no fígado pela enzima NAT2, cuja atividade varia conforme polimorfismos no gene NAT2, responsáveis por mais de 80% dessa variação. Com base nisso, os indivíduos são classificados como metabolizadores rápidos, intermediários ou lentos, dependendo do número de mutações que reduzem a atividade da enzima.

A ideia de ajustar a dose de acordo com o perfil de aceitação de cada paciente pode ser uma solução importante para reduzir os riscos de hepatotoxicidade e outros efeitos adversos, sejam leves ou graves. Quando o

tratamento é mais personalizado, diminuindo a chance de reações indesejadas, é mais provável que os pacientes aceitem e sigam o tratamento. Afinal, as reações adversas são uma das principais razões pelas quais as pessoas desistem ou não aceitam o tratamento. Se conseguirmos minimizar esses efeitos, mais pacientes poderão completar o tratamento com sucesso, prevenindo a progressão para a tuberculose ativa.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivos gerais

Determinar o perfil de acetilação de participantes com tuberculose latente submetidos a tratamento com isoniazida, ajustando a dose na segunda semana conforme o perfil individual, e avaliar sua influência na ocorrência de eventos adversos.

4.2 Objetivos específicos

- Determinar a frequência e a simultaneidade dos eventos adversos em participantes submetidos ao tratamento.
- Caracterizar o perfil sociodemográfico dos participantes, incluindo gênero, faixa etária e raça.
- Estabelecer o perfil de acetilação dos participantes e avaliar sua influência na ocorrência de eventos adversos.
- Classificar os eventos adversos de acordo com seu grau de gravidade.
- Analisar a influência da modificação da dose de isoniazida na ocorrência de eventos adversos.

5 METODOLOGIA

5.1 Definição do estudo

O presente estudo configura-se como um ensaio clínico de intervenção terapêutica, de natureza experimental.

Trata-se de um ensaio clínico controlado, no qual os participantes foram alocados em três grupos, sendo um deles estabelecido como grupo controle.

Este trabalho compõe um dos braços do estudo POCPOI Point-of-Care Pharmacogenomics Optimize Isoniazid (CAAE 58751622.8.1001.0021).

5.2 População do estudo

Indivíduos elegíveis para receber quimioprofilaxia para TB no Brasil, a partir de cinco populações: A) indivíduos infectados pelo HIV atendidos no Hospital Dia Esterina Corsini da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, no Centro de Doenças Infecciosas e Parasitárias e no Centro de Testagem e Aconselhamento, da Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande/MS; B) profissionais de saúde inscritos em um ensaio de revacinação com BCG (BRACE; CAAE 34101620.0000.0021); C) contatos domiciliares de casos confirmados de tuberculose pulmonar, residentes na cidade de Campo Grande/MS, D) trabalhadores do sistema prisional de Mato Grosso do Sul e E) população privada de liberdade.

O cálculo amostral do estudo foi realizado para testar a equivalência entre as doses modificadas dos acetiladores rápidos e lentos em comparação à dose padrão dos intermediários. Considerando uma margem de equivalência de 1 desvio-padrão, com 90% de poder estatístico e nível de significância de 5%, estimou-se a necessidade mínima de: 20 participantes nos grupos de intervenção (rápidos e lentos) e 26 no grupo controle (intermediários).

Como o grupo controle participa de duas comparações, seu tamanho foi maior para aumentar a eficiência estatística. Além disso, foram adicionados 10 participantes extras em cada grupo para compensar possíveis perdas durante o estudo. Assim, a amostra final definida foi de 36 participantes no grupo controle, 32 no grupo 1 e 32 no grupo 2.

5.3 Critérios de elegibilidade

Os participantes foram designados, segundo o padrão de acetilação de NAT2, para um dos grupos de estudo.

- Idade maior ou igual a 18 anos
- Elegível para terapia preventiva para TB1 segundo o resultado do teste IGRA.

- Evidência de tuberculose ativa ou atualmente em avaliação para possível tuberculose ativa.
- Receber medicamentos que interagem com a rifapentina (por exemplo, metadona, varfarina).
- Intolerância ou hipersensibilidade conhecida à isoniazida, ou rifapentina.
- Tratamento prévio para tuberculose ativa ou latente por mais de 14 dias.
- Contato Próximo com caso de TB resistente a INH ou RIF
- Neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos <1000 células/mm³).
- Diagnóstico clínico de doença hepática ativa ou dependência de álcool.
- ALT ou AST >3 vezes o limite superior do teste.

5.4 Alocação do participante

Com base nos resultados do sequenciamento do gene NAT2, realizado com o MinION (Nanopore), os participantes foram divididos em três grupos: o grupo controle, formado por acetiladores intermediários; o Grupo 1, composto por acetiladores rápidos; e o Grupo 2, que reuniu os acetiladores lentos.

5.5 Método de coleta de dados

Para coletar os dados, utilizamos um questionário estruturado. Todas as informações foram cuidadosamente armazenadas no banco de dados REDCap (Research Electronic Data Capture), garantindo segurança e organização

Os dados impressos foram armazenados na UFMS em uma sala trancada em local seguro, acessível apenas à equipe de pesquisa.

5.6 Intervenção

A pesquisa foi estruturada em três grupos, definidos de acordo com a velocidade de acetilação, que corresponde a um processo metabólico do organismo responsável por interferir na forma como a isoniazida é processada no fígado. Dessa maneira, foram estabelecidos: acetiladores intermediários (grupo controle), acetiladores rápidos (grupo 1) e acetiladores lentos (grupo 2).

O grupo controle, composto pelos acetiladores intermediários, receberá a dose padrão do tratamento, que consiste na administração de isoniazida associada à rifapentina. A dosagem será de 15 mg/kg, limitada ao máximo de 900 mg, por via oral, com frequência semanal e duração de doze semanas consecutivas.

O grupo 1, formado por acetiladores rápidos, receberá doses ajustadas para compensar a metabolização mais acelerada do medicamento. Na primeira semana de tratamento, será administrada a dose padrão de isoniazida, correspondente a 15 mg/kg, com limite máximo de 900 mg. Na segunda semana, a dose será aumentada para 25 mg/kg, limitada a 1.500 mg. Da terceira à décima segunda semana, os participantes retornarão ao uso da dose padrão de 15 mg/kg (máximo de 900 mg), até a conclusão do tratamento.

O grupo 2, composto por acetiladores lentos, receberá doses adaptadas ao metabolismo mais reduzido. Na primeira semana, será administrada a dose padrão de 15 mg/kg. Na segunda semana, a dosagem será reduzida para 5 mg/kg, com limite máximo de 300 mg. Da terceira à décima segunda semana, o esquema será retomado com a dose padrão de 15 mg/kg, até o máximo de 900 mg, completando a terapia.

5.7 Dosagem

Cada participante recebeu um total de 12 doses, administradas semanalmente. Para adultos com mais de 40 kg, a dose padrão foi de 900 mg de rifapentina e 900 mg de isoniazida, ambas por via oral. Nos grupos 1 e 2, a segunda dose de isoniazida foi ajustada de forma experimental, de acordo com o padrão de acetilação do gene NAT2, para minimizar o risco de neurite periférica. Além disso, todos os participantes receberam 50 mg de vitamina B6 junto com a dose semanal, como medida preventiva.

5.8 Eventos adversos (EA)

Os eventos adversos (EAs) foram registrados ao longo de todo o estudo. Os participantes foram contatados semanalmente por um membro da equipe de pesquisa e acompanhados até a resolução ou estabilização dos sintomas. Um questionário foi aplicado da semana 1 à 12, no qual os participantes relataram possíveis queixas relacionadas ao uso da medicação. Além disso, foram questionados se ocorreu alguma hospitalização, acidentes ou uso de novos

medicamentos. Além disso, os EAs foram documentados com base em exames físicos, resultados laboratoriais clinicamente significativos e outras informações relevantes à segurança dos participantes. Para este estudo, todos os eventos adversos graves (EAGs) foram monitorados desde a alocação até 12 semanas após a mesma.

5.9 Registro e Documentação de EAs

O pesquisador ou um delegado designado foi responsável pelo registro de todos os EAs, independentemente da relação com os medicamentos do estudo, com as seguintes exceções:

- Condições pré-existentes identificadas no recrutamento que não apresentaram piora não foram consideradas eventos adversos.
- Valores laboratoriais anormais só foram considerados eventos adversos caso fossem clinicamente significativos e documentados como tal pelo pesquisador.

A documentação de cada EA no CRF (*Case Report Form*) incluiu:

- Data da ocorrência do evento adverso.
- Número ou código do participante.
- Número ou código do evento (EAG).
- Classificação do evento adverso (índice ou subsequente).
- Descrição detalhada do evento adverso (por exemplo: neutropenia febril, pneumonia, entre outros).
- Tipo de EAG ("morte", "risco de vida", "necessidade de hospitalização", "hospitalização prolongada", "dano significativo", "dano permanente", "anomalia congênita", "a critério do pesquisador", "outros").
- Relação causal com o produto investigado ("não relacionado", "possivelmente relacionado", "provavelmente relacionado", "definitivamente relacionado").
- Descrição da assistência prestada ao participante.
- Data da última atualização.
- Situação do participante na data da última atualização ("em andamento", "recuperado sem danos", "recuperado com dano" e "falecido").
- Detalhamento sobre a descontinuação do participante na pesquisa.

Alterações na gravidade de um EA foram registradas. No caso de EAs intermitentes, cada episódio foi documentado separadamente.

Todos os EAs não graves de interesse e os EAGs tiveram sua relação com a intervenção analisada pelo médico do estudo ou por um delegado. A avaliação considerou a relação temporal entre o evento e a intervenção, além do julgamento clínico. O grau de certeza quanto à causalidade foi classificado nas seguintes categorias, conforme a tabela 1.

Tabela 1 - Classificação de EAs por grau de certeza quanto a causalidade

Código	Relação causal	Descrição
1	Não relacionado	O EA claramente não está relacionado à intervenção
2	Improvável	O EA está duvidosamente relacionado à intervenção
3	Possível	O EA pode estar relacionado à intervenção
4	Provável	O EA provavelmente está relacionado à intervenção
5	Definitiva	O EA está claramente relacionado à intervenção

Fonte adaptada:(ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021).

O médico do estudo foi responsável por avaliar a gravidade de um EA. A determinação da gravidade de todos os EA foi feita pelo pesquisador com base no julgamento médico e nas categorias de gravidade de grau 1 a 5, foi classificada de acordo com a tabela 2.

Tabela 2 - Classificação de grau do EAs de acordo com a descrição sintomática por avaliação médica

Grau	Gravidade	Descrição
Grau 1	Leve	Assintomáticos ou sintomas leves; apenas observações clínicas ou de diagnóstico; intervenção não indicado
Grau 2	Moderado	Moderado; intervenção mínima, local ou não invasiva indicada; limitação das atividades apropriadas para a idade relacionadas ao cotidiano
Grau 3	Grave	Grave ou clinicamente significativo, mas não imediatamente com risco de vida; hospitalização ou prolongamento da internação indicada incapacitante; limitação do autocuidado nas atividades cotidianas
Grau 4	Ameaça à vida	Consequências com risco de vida; intervenção urgente indicada
Grau 5	Fatal	Morte relacionada a AE

Fonte adaptada:(NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2017; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021).

5.10 Considerações éticas

Este estudo, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e quaisquer alterações subsequentes, foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, tanto no Brasil (CEP/CONEP, CAAE 58751622.8.1001.0021) quanto nos Estados Unidos (IRB, Stanford University), antes do início da pesquisa. Nenhum procedimento do estudo foi iniciado sem a devida aprovação ética.

A confidencialidade dos participantes foi rigorosamente mantida pelo pesquisador, pela equipe de pesquisa e pela instituição patrocinadora, incluindo seus representantes e agentes. Essa confidencialidade abrangeu tanto as análises de amostras biológicas quanto as informações clínicas relacionadas aos participantes. Todos os dados do estudo e demais informações geradas foram mantidas em sigilo absoluto, e nenhuma informação sobre o estudo ou seus resultados foi divulgada a terceiros não autorizados sem a prévia aprovação por escrito da instituição patrocinadora.

Representantes autorizados da instituição patrocinadora tiveram permissão para inspecionar todos os documentos e registros mantidos pelo pesquisador, sendo que os centros participantes do ensaio clínico garantiram o acesso a tais registros. Todas as amostras de laboratório, formulários de avaliação, relatórios e demais registros que saíram do local do estudo foram identificados apenas pelo número de identificação do participante (ID), garantindo a confidencialidade. As informações clínicas não foram divulgadas sem a permissão por escrito do participante, exceto quando necessário para monitoramento pelo Comitê de Ética em Pesquisa ou por agências reguladoras competentes.

5.11 Controle de qualidade

Tanto o Patrocinador quanto o pesquisador Principal têm responsabilidades em relação à gestão da qualidade. Jason Andrews e Julio Croda foram conjuntamente responsáveis por supervisionar todos os aspectos do estudo, incluindo proteção e segurança de todos os dados do estudo. O Dr. Croda supervisionou a equipe do estudo (enfermeiros, técnicos de laboratório e técnicos de radiologia). Os resultados dos testes aprovados (QuantiFERON, raio-X, Xpert do escarro e cultura, quando realizada e avaliação clínica) serão

reportados imediatamente. Quaisquer indivíduos rastreados ou inscritos que tenham TB ativa foram encaminhados para tratamento gratuito.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total, 172 participantes fizeram parte do estudo. Desses, 9 decidiram se retirar antes mesmo de termos o resultado do perfil de acetilação. No final, conseguimos identificar o perfil de 163 participantes: 85 eram intermediários, 63 lentos e 15 rápidos.

Entre os participantes com perfil intermediário, 51 precisaram ser retirados devido a critérios exclusão do estudo ou por terem retirado o consentimento, enquanto 34 seguiram adiante e iniciaram o tratamento. No grupo dos acetiladores lentos, 29 também foram excluídos pelos mesmos motivos, e 34 iniciaram o tratamento. Já no caso dos acetiladores rápidos, 5 saíram do estudo por exclusão ou retirada de consentimento, e 10 iniciaram o tratamento.

6.1 Desfecho do estudo

A Tabela 3 apresenta a distribuição dos participantes segundo a ocorrência de eventos adversos durante o tratamento da infecção latente por tuberculose (ILTb), conforme variáveis sociodemográficas e de exposição.

Observou-se distribuição semelhante entre os sexos, com 62,3% de participantes femininos e masculinos apresentando eventos adversos, indicando ausência de diferença significativa quanto ao gênero. Em relação à raça/cor, indivíduos autodeclarados brancos (74,2%) e pardos (72,4%) tiveram maior proporção de eventos adversos, seguidos pelos amarelos (60,0%) e pretos (46,2%), sendo que estes últimos apresentaram menor frequência. Quanto ao tipo de população, os profissionais de saúde apresentaram a maior ocorrência de eventos adversos (82,8%), seguidos pelos contatos de tuberculose (70,0%), agentes penitenciários (66,7%) e pessoas privadas de liberdade (54,5%).

Tabela 3 - Distribuição das características sociodemográficas segundo a ocorrência de eventos adversos durante o tratamento

Variáveis	Com EA N (%)	Sem EA N (%)	Total
Idade			
≤ 50 anos	36 (63,2)	21 (36,8)	57
> 50 anos	17 (81,0)	4 (19,0)	21
Gênero			
Feminino	20 (62,3)	05 (37,7)	25
Masculino	33 (62,3)	20 (37,7)	53
Raça/Cor			
Amarela	03 (60,0)	02 (40,0)	05
Branca	23 (74,2)	08 (25,8)	31
Parda	21 (72,4)	08 (27,6)	29
Preta	06 (46,2)	07 (53,8)	13
População			
Agente penitenciário	04 (66,7)	02 (33,3)	06
Contato TB	07(70,0)	03(30,0)	10
Privado de liberdade	18(54,5)	15(45,5)	33
Profissional de saúde	24(82,8)	05(17,2)	29

A Tabela 4 apresenta a distribuição dos participantes segundo o perfil de acetilação, classificado em lento, intermediário e rápido, de acordo com as variáveis sociodemográficas e de exposição relacionadas à tuberculose.

Verificou que, entre os indivíduos com idade igual ou inferior a 50 anos, 28 (49,1%) apresentaram fenótipo de acetilação lenta, 22 (38,6%) intermediária e 07 (12,3%) rápida. Entre aqueles com idade superior a 50 anos, observou-se predomínio do fenótipo intermediário 12 (57,1%), seguido pelos fenótipos lento 6 (28,6%) e rápido 3 (14,3%).

Em relação ao gênero, constatou-se distribuição semelhante entre os grupos. Entre as participantes do sexo feminino, 12 (48,0%) foram classificadas como acetiladores lentas, 11(44,0%) como intermediárias e 2 (8,0%) como rápidas. No sexo masculino, observou-se 22(41,5%) de acetiladores lentos, 22(43,4%) intermediários e 08 (15,1%) rápidos.

Na variável raça/cor, verificou-se maior proporção de acetiladores lentos entre os indivíduos autodeclarados brancos 17(54,8%), seguidos pelos amarelos 03 (60,0%), pardos 09 (31,0%) e pretos 05 (38,5%). O grupo pardo apresentou a maior frequência de acetiladores intermediários 17 (58,6%), enquanto o grupo amarelo destacou-se pela maior proporção de acetiladores rápidos 2 (40,0%).

Considerando a variável tipo de população, observou-se que, entre os profissionais de saúde, houve equilíbrio entre os fenótipos lento 14 (48,3%) e intermediário 14 (48,3%), com menor frequência do fenótipo rápido 01 (3,4%).

Entre as pessoas privadas de liberdade, predominou o fenótipo lento 14 (42,4%), seguido do intermediário 12 (36,4%) e do rápido 07 (21,2%). Nos agentes penitenciários, verificou-se distribuição igual entre os fenótipos lento 03 (50,0%) e intermediário 03 (50,0%). Já entre os contatos de tuberculose, observou-se predominância do fenótipo intermediário 05 (50,0%), seguido dos fenótipos lento 03 (30,0%) e rápido 02 (20,0%).

Tabela 4 - Distribuição das características sociodemográficas segundo o perfil de acetilação dos participantes

Variáveis	Lento N (%)	Intermediário N (%)	Rápido N (%)	Total
Faixa etária				
≤ 50 anos	28 (49,1)	22 (38,6)	7 (12,3)	57
> 50 anos	6 (28,6)	12 (57,1)	3 (14,3)	21
Gênero				
Feminino	12 (48,0)	11 (44,0)	2 (8,0)	25
Masculino	22 (41,5)	23 (43,4)	8 (15,1)	53
Raça/Cor				
Amarela	3 (60,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	5
Branca	17 (54,8)	11 (35,5)	3 (9,7)	31
Parda	9 (31,0)	17 (58,6)	3 (10,3)	29
Preta	5 (38,5)	6 (46,2)	2 (15,4)	13
População				
Agente penitenciário	03 (50,0)	03 (50,0)	00 (00,0)	6
Contato TB	03 (30,0)	05 (50,0)	02 (20,0)	10
Privado de liberdade	14 (42,4)	12 (36,4)	07 (21,2)	33
Profissional de saúde	14 (48,3)	14 (48,3)	01 (03,4)	29

A tabela 5 observou que entre os indivíduos com ≤ 50 anos, 36 (63,2%) apresentaram EA e 21 (36,8%) não apresentaram; já entre os com mais de 50 anos, 17 (81,0%) relataram EA e 4 (19,0%) não apresentaram ($p = 0,2224$).

Quanto ao gênero, 20 (62,3%) das mulheres e 33 (62,3%) dos homens apresentaram EA, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,1914$). Em relação à raça/cor, a distribuição que apresentou EA foi a seguinte: Amarela 03 (60,0%), Branca 23 (74,2%), Parda 21 (72,4%) e Preta 03 (46,2%), sem significância estatística ($p = 0,2921$). Na população estudada, os profissionais de saúde apresentaram maior frequência de EA 24 (82,8%), seguidos de contatos de casos de tuberculose 07 (70,0%), agentes penitenciários 04 (66,7%) e pessoas privadas de liberdade 18 (54,5%) ($p = 0,1218$).

Embora as diferenças observadas entre as categorias não tenham alcançado significância estatística, as tendências numéricas identificadas sugerem possíveis padrões clínicos relevantes. É plausível que a ausência de

significância estatística decorra do tamanho amostral reduzido em determinados subgrupos, o que limita o poder de detecção de associações estatísticas.

A idade é um dos fatores mais frequentemente associados ao aumento do risco de eventos adversos durante o tratamento da ILTB, sobretudo hepatotoxicidade. Evidências apontam que indivíduos com idade superior a 50 anos apresentam maior vulnerabilidade devido a alterações fisiológicas hepáticas, polifarmácia e comorbidades (MENZIES et al., 2022; SADOWSKI et al., 2023).

Apesar de, neste estudo, a associação não ter sido estatisticamente significativa, a tendência de maior ocorrência de EA em indivíduos mais velhos está em consonância com achados prévios (MATUCCI et al., 2023; SEKAGGYA-WILTSHIRE et al., 2024), possivelmente devido a alterações fisiológicas relacionadas ao envelhecimento, como redução da função hepática e renal, maior presença de comorbidades, uso concomitante de múltiplos medicamentos e menor reserva imunológica, fatores que podem aumentar a susceptibilidade a reações adversas e interferir no metabolismo dos fármacos.

No que se refere ao gênero, os resultados também não evidenciaram diferenças significativas. Pesquisas internacionais mostram resultados divergentes, com alguns estudos sugerindo maior suscetibilidade feminina a determinados eventos adversos, possivelmente relacionados a diferenças hormonais e enzimáticas, enquanto outros não identificam associação relevante (STERLING et al., 2023). Assim, a ausência de diferença observada neste estudo corrobora a heterogeneidade relatada na literatura sobre o tema.

Em relação à raça/cor, as diferenças observadas parecem mais associadas a determinantes sociais da saúde como acesso aos serviços, condições de vida e fatores socioeconômicos do que a aspectos biológicos intrínsecos. Revisões recentes reforçam que o risco de eventos adversos tende a refletir desigualdades estruturais e contextuais, e não variações raciais específicas (SADOWSKI et al., 2023).

Quanto à população estudada, os resultados evidenciam variação conforme o contexto ocupacional e social. Os profissionais de saúde apresentaram maior proporção de EA (82,8%), o que pode refletir maior nível de vigilância clínica e notificação de sintomas, além de maior adesão ao seguimento. Em contraste, a população privada de liberdade apresentou menor

proporção de EA (54,5%), o que pode estar relacionado à subnotificação decorrente de limitações estruturais e de acesso aos serviços de saúde (WALTER et al., 2022).

Em síntese, embora as associações entre variáveis sociodemográficas e ocorrência de EA não tenham atingido significância estatística, os achados mostram tendências coerentes com o corpo de evidências internacional, sugerindo maior atenção ao monitoramento de pessoas idosas e à avaliação contextual de populações expostas a vulnerabilidades sociais e ocupacionais.

Tabela 5 - Associação entre variáveis sociodemográficas e ocorrência de eventos adversos em indivíduos em tratamento da infecção latente por tuberculose

Variáveis	Com EA N (%)	Sem EA N (%)	p-valor
Idade			
≤ 50 anos	36 (63,2)	21(36,8)	0,222377871
> 50 anos	17 (81,0)	4 (19,0)	
Gênero			
Feminino	20 (62,3)	05 (37,7)	0,191404989
Masculino	33 (62,3)	20 (37,7)	
Raça/Cor			
Amarela	03 (60,0)	02 (40,0)	0,292074159
Branca	23 (74,2)	08 (25,8)	
Parda	21 (72,4)	08 (27,6)	
Preta	06 (46,2)	07 (53,8)	
População			
Agente penitenciário	04 (66,7)	02 (33,3)	0,121797564
Contato TB	07(70,0)	03(30,0)	
Privado de liberdade	18(54,5)	15(45,5)	
Profissional de saúde	24(82,8)	05(17,2)	

A Tabela 6 apresenta a distribuição dos participantes segundo o fenótipo de acetilação (lento, intermediário e rápido), considerando as variáveis sociodemográficas.

Verificou que entre os indivíduos com idade igual ou inferior a 50 anos, 28 (49,1%) foram classificados como acetiladores lentos, 22 (38,6%) como intermediários e 07 (12,3%) como rápidos. Entre aqueles com idade superior a 50 anos, observou-se predomínio do fenótipo intermediário 12 (57,1%), seguido do lento 06 (28,6%) e do rápido 03 (14,3%). O valor de p (0,308) indica ausência de associação estatisticamente significativa entre faixa etária e perfil de acetilação.

Em relação ao gênero, 12 (48,0%) das participantes do sexo feminino foram classificadas como acetiladores lentos, 11 (44,0%) como intermediárias e 2 (8,0%) como rápidas. Entre os homens, 22 (41,5%) apresentaram fenótipo lento, 23 (43,4%) intermediário e 08 (15,1%) rápido. O valor de p (0,751) demonstra não haver diferença significativa entre os gêneros quanto ao perfil de acetilação.

No que se refere à variável raça/cor, observou maior proporção de acetiladores lentos entre os participantes autodeclarados amarelos 03 (60,0%) e brancos 17 (54,8%), enquanto os pardos e pretos apresentaram percentuais de 09 (31,0%) e 05 (38,5%), respectivamente. Já o fenótipo intermediário foi mais frequente entre pardos 17 (58,6%) e pretos 06 (46,2%). O valor de p (0,130) indica que tais diferenças não foram estatisticamente significativas.

Quanto ao tipo de população, verificou que entre os profissionais de saúde, 14 (48,3%) apresentaram fenótipo lento e 14 (48,3%) intermediário, enquanto apenas 01 (3,4%) foram classificados como rápidos. Entre as pessoas privadas de liberdade, observou 14 (42,4%) de acetiladores lentos, 12 (36,4%) intermediários e 07 (21,2%) rápidos. Já entre os agentes penitenciários, metade apresentou perfil lento 03 (50,0%) e metade intermediário 03 (50,0%), e entre os contatos de tuberculose predominou o fenótipo intermediário 05 (50,0%). O valor de p (0,396) não demonstrou associação significativa entre as variáveis analisadas.

De modo geral, não foram observadas associações estatisticamente significativas entre o fenótipo de acetilação e as variáveis sociodemográficas e de exposição analisadas.

A distribuição observada, com predominância dos fenótipos lentos e intermediários, é consistente com o estudo (SILESHI et al., 2023), realizados em diferentes populações. Em estudo conduzido na Etiópia, aonde identificaram frequência de acetiladores lentos em 74,2%, intermediários em 22,4% e rápidos em apenas 3,3%, evidenciando predomínio global do fenótipo lento (SILESHI et al., 2023).

Esses achados refletem a ampla distribuição dos alelos lentos do gene NAT2, que apresentam alta frequência em populações europeias, africanas e do Oriente Médio (GUTIÉRREZ-VIRGEN et al., 2023).

A ausência de associação significativa entre o fenótipo de acetilação e variáveis demográficas, como idade e gênero, também tem sido relatada em estudos prévios, o fenótipo de acetilação é determinado por combinações específicas de polimorfismos no gene NAT2, o que reduz a probabilidade de correlação direta com variáveis sociodemográficas. Além disso, fatores epigenéticos e ambientais, uso concomitante de fármacos e condições hepáticas podem modular a atividade da enzima, contribuindo para a heterogeneidade observada (SOEDARSONO et al., 2022;PETRYSZYN et al. 2024).

No presente estudo, embora não tenha sido identificada associação estatisticamente significativa entre o fenótipo e as características demográficas, os resultados reforçam a necessidade de considerar o perfil de acetilação como um marcador farmacogenético relevante.

Assim, recomenda-se que futuras pesquisas com amostras mais amplas e metodologias de genotipagem avancem na investigação da relação entre os polimorfismos de NAT2, as concentrações plasmáticas da isoniazida e os desfechos clínicos do tratamento da ILTB, permitindo maior precisão na identificação de subgrupos de risco.

Tabela 6 - Associação entre variáveis sociodemográficas e o fenótipo de acetilação da isoniazida em participantes do estudo.

Variáveis	Lento N (%)	Intermediário N (%)	Rápido N (%)	p-valor
Faixa etária				
≤ 50 anos	28 (49,1)	22 (38,6)	7 (12,3)	0,3087738245235
> 50 anos	6 (28,6)	12 (57,1)	3 (14,3)	
Gênero				
Feminino	12 (48,0)	11 (44,0)	2 (8,0)	0,7514249715005
Masculino	22 (41,5)	23 (43,4)	8 (15,1)	
Raça/Cor				
Amarela	3 (60,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0,1303373932521
Branca	17 (54,8)	11 (35,5)	3 (9,7)	
Parda	9 (31,0)	17 (58,6)	3 (10,3)	
Preta	5 (38,5)	6 (46,2)	2 (15,4)	
População				
Agente penitenciário	03 (50,0)	03 (50,0)	00 (00,0)	0,396052078958
Contato TB	03 (30,0)	05 (50,0)	02 (20,0)	
Privado de liberdade	14 (42,4)	12 (36,4)	07 (21,2)	
Profissional de saúde	14 (48,3)	14 (48,3)	01 (03,4)	

A tabela 7 apresenta e os dados relativos ao número de eventos adversos (EA) observados conforme o perfil de acetilação (lento, intermediário e rápido). Entre os acetiladores lentos (n = 34) a média foi 1,76 (DP = 2,51), mediana = 1, p25 = 0 e p75 = 1,75. No grupo de acetiladores intermediários (n = 34) obteve-

se média = 1,44 (DP = 1,94), mediana = 1, p25 = 0 e p75 = 2. Para os acetiladores rápidos (n = 10) a média foi 1,70 (DP = 1,42), mediana = 2, p25 = 0,25 e p75 = 2,75. A comparação entre os grupos pelo teste não paramétrico de Kruskal–Wallis não evidenciou diferença estatisticamente significativa (p = 0,672), indicando ausência de variação relevante no número de EA entre os perfis de acetilação.

Os achados deste estudo não mostram associação estatisticamente significativa entre o perfil de acetilação (NAT2) e a ocorrência de eventos adversos ao tratamento (p = 0,672). Embora a média entre acetiladores lentos tenha sido ligeiramente superior, a diferença não se mostrou significativa, sugerindo que, na amostra estudada, o fenótipo de acetilação não foi determinante para o desfecho analisado.

Estudos e revisões contemporâneos confirmam que o fenótipo lento NAT2 está associado a maior risco de lesão hepática induzida por fármacos antituberculose em várias populações (MAHAJAN et al., 2024; CHENG et al., 2023).

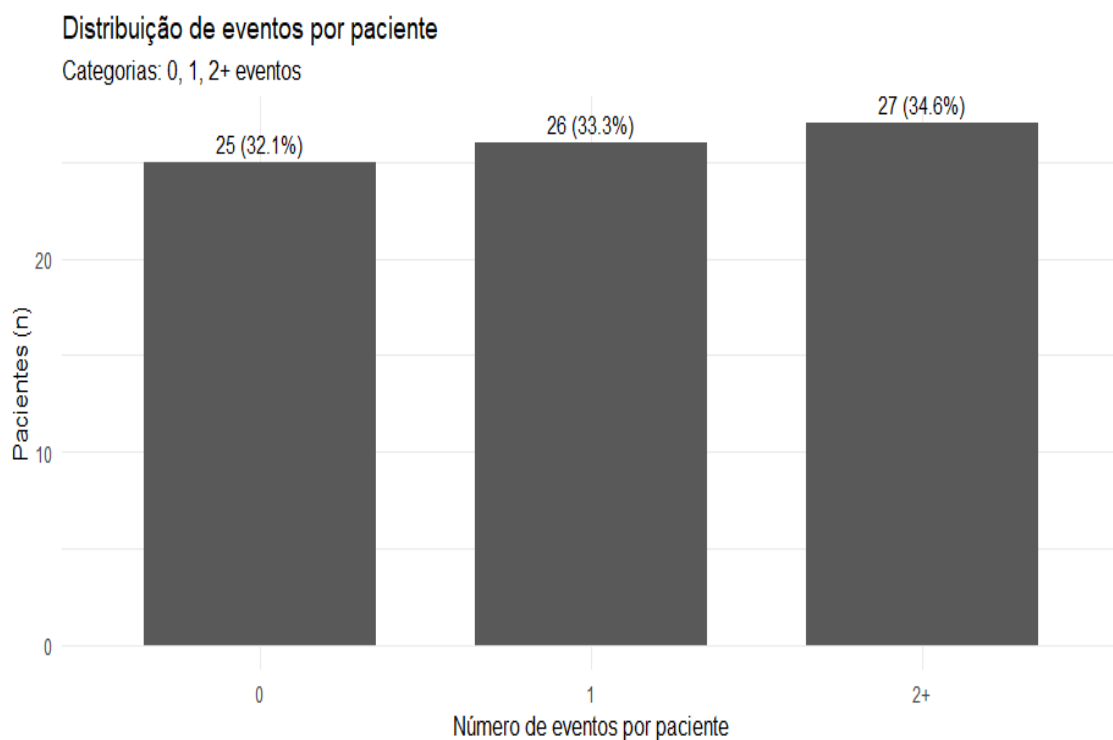
Entretanto, o efeito do perfil de acetilação sobre eventos adversos é influenciado por múltiplos fatores clínicos e populacionais: dose de isoniazida, duração do tratamento, comorbidades (p. ex. doença hepática prévia), consumo de álcool, coinfeções e interações medicamentosas (ULANOVA et al., 2024). Assim, a ausência de associação estatística no presente estudo pode refletir a influência concomitante dessas variáveis.

Tabela 7 - Comparação dos escores de eventos adversos segundo o perfil de acetilação dos participantes (Teste de Kruskal-Wallis)

Perfil	N	Media	Dp	Mediana	p25	p75	p-valor Kruskal Wallis
Acetilador lento	34	1,76	2,51	1	0	1,75	0,672541555
Acetilador intermediário	34	1,44	1,94	1	0	2	
Acetilador rápido	10	1,7	1,42	2	0,25	2,75	

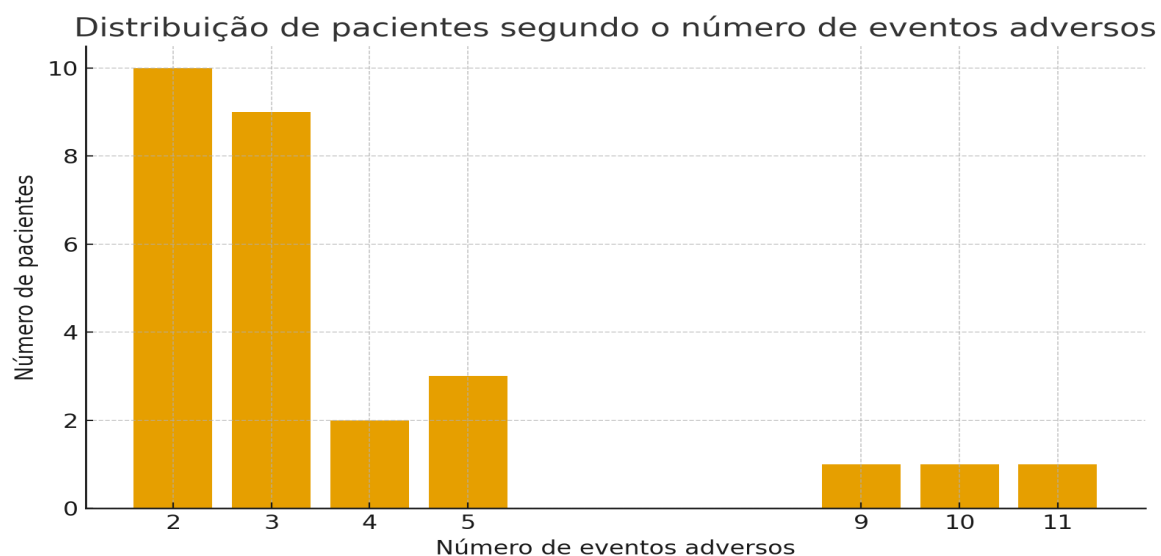
A análise da figura 1 demonstrou que 25 (32,1%) dos participantes não apresentaram nenhum evento, enquanto 26 (33,3%) relataram um único evento adverso e 27 (34,6%) experimentaram dois ou mais eventos adversos. Esses achados indicam que, embora uma parcela considerável da amostra não tenha apresentado intercorrências, a ocorrência de múltiplos eventos adversos foi relativamente frequente, acometendo mais de um terço dos pacientes avaliados.

Figura 1 - Descrição da quantidade de eventos adversos e participantes que tiveram mais de 1 evento



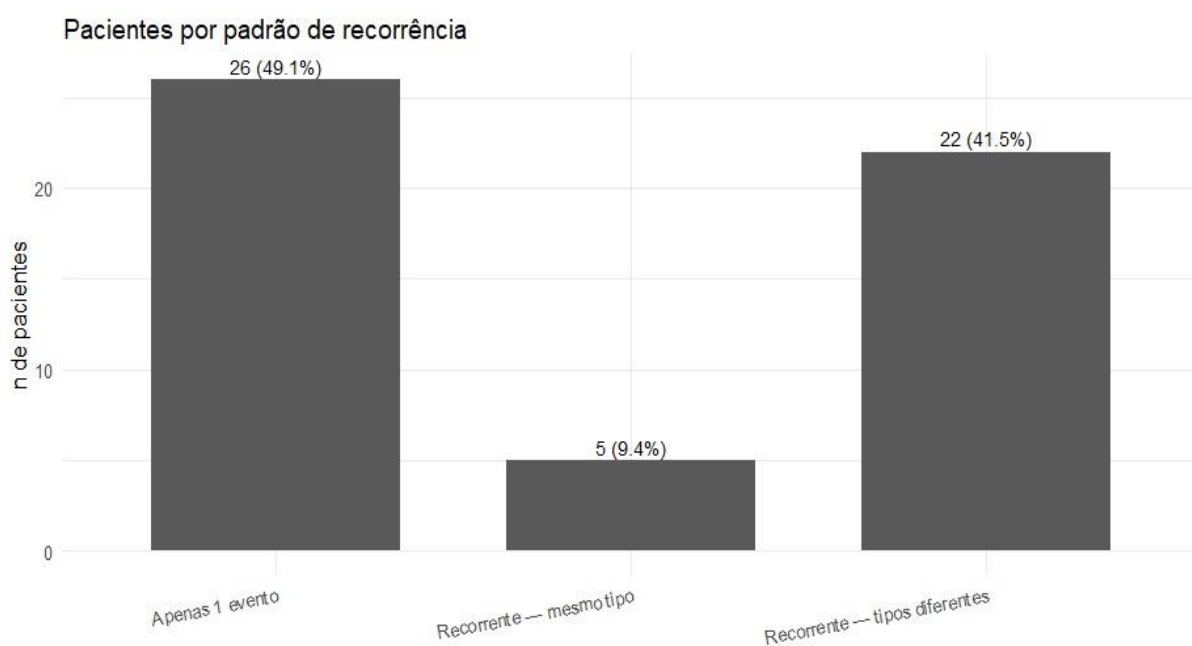
Na figura 2 mostra a avaliação da frequência absoluta de eventos adversos, onde verificou-se que a maioria dos indivíduos concentrou entre dois e três eventos, com 10 e 9 participantes, respectivamente. Um número reduzido de participantes apresentou quatro (n=2) ou cinco eventos (n=3), enquanto ocorrências isoladas atingiram nove, dez e até onze eventos adversos. Este padrão evidencia que, embora a maior parte dos participantes apresente poucos eventos, há uma minoria que concentra um número expressivo, possivelmente relacionado a fatores individuais de susceptibilidade, características clínicas específicas ou potenciais interações medicamentosas.

Figura 2 - Distribuição de participantes segundo o número de eventos adversos



Resultados semelhantes são descritos na literatura, a qual aponta para a heterogeneidade da manifestação de eventos adversos em pacientes submetidos ao tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (STERLING et al., 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). A identificação de pacientes que acumulam múltiplos eventos adversos reforça a relevância do monitoramento clínico contínuo, visto que tais eventos podem comprometer a adesão terapêutica e, conseqüentemente, a efetividade do tratamento proposto.

Figura 3 - Participantes por padrão de recorrência



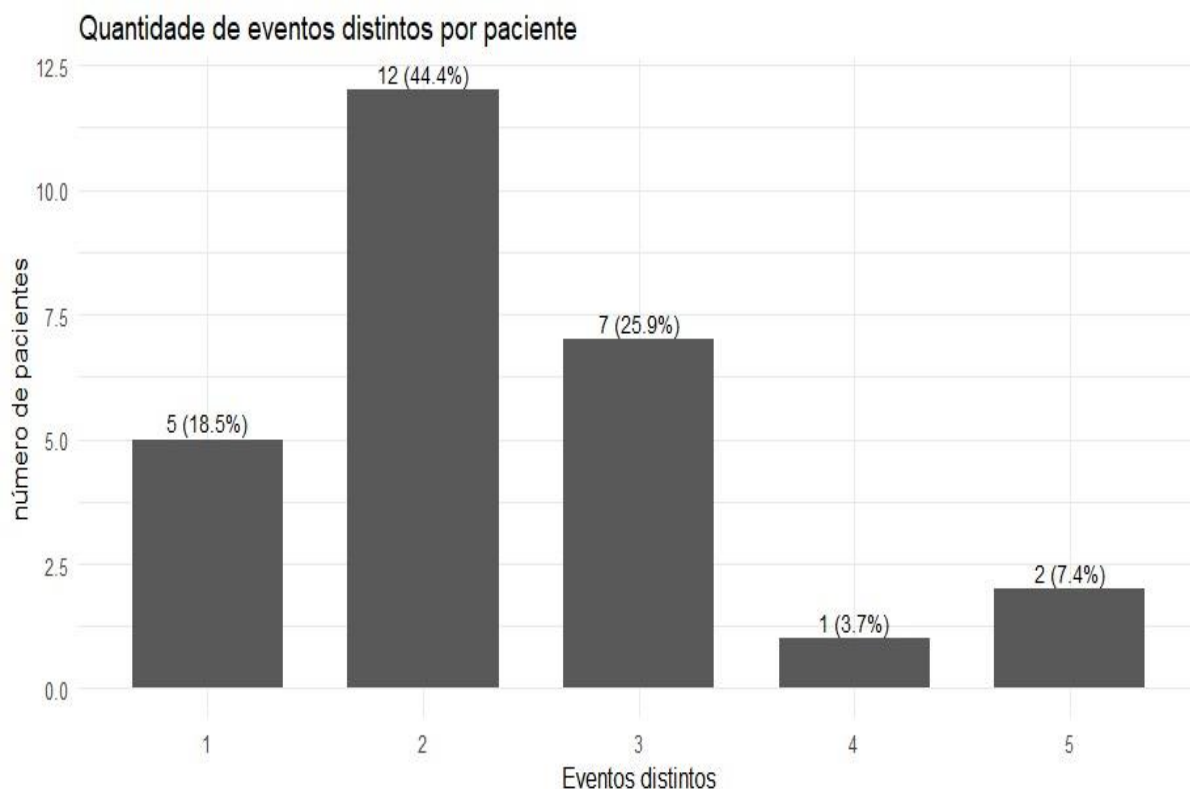
Na figura 3, apresenta a distribuição dos participantes segundo o padrão de recorrência dos eventos. Verifica que a maior proporção correspondeu aos indivíduos que apresentaram apenas um evento 26 (49,1%), seguida por aqueles que tiveram recorrência de tipos diferentes de eventos 22 (41,5%). A menor parcela foi composta pelos participantes que apresentaram recorrência do mesmo tipo de evento 5 (9,4%).

Esses achados evidenciam que, embora quase metade dos participantes tenha apresentado apenas um evento ao longo do acompanhamento, uma proporção expressiva manifestou múltiplos eventos, em especial de naturezas distintas. A recorrência do mesmo tipo de evento adverso, identificada em 49,1% da amostra, sugere a existência de fatores predisponentes específicos não adequadamente controlados no seguimento clínico desses participantes.

Segundo (PANAGIOTI et al. 2019), a recorrência de eventos está associada a características individuais dos pacientes, protocolos terapêuticos inadequados e falhas nos processos assistenciais. A manutenção desse cenário sugere deficiências nos sistemas de alerta precoce e nas estratégias de intervenção atualmente adotadas.

A significativa ocorrência de recorrência com tipos diferentes de eventos (41,5%) representa um desafio ainda maior para a segurança do paciente. Conforme demonstrado por (NAJAFVAZADEH et al.2021), essa diversificação de manifestações adversas está frequentemente relacionada a quadros clínicos complexos, polifarmácia inadequada ou interações medicamentosas não identificadas. Este achado sugere que as abordagens atuais de monitoramento, frequentemente focadas em eventos isolados, são insuficientes para lidar com a natureza multifatorial dos eventos adversos.

Figura 4 - Quantidade de eventos distintos por participantes



A Figura 4 evidencia a distribuição da quantidade de eventos adversos distintos por participante durante o tratamento da infecção latente por tuberculose (ILTb). Verifica-se que a maioria dos participantes apresentou dois eventos distintos (n=12; 44,4%), seguida por três eventos (n=7; 25,9%) e um evento (n=5; 18,5%). Uma menor proporção apresentou cinco eventos distintos (n=2; 7,4%) e quatro eventos (n=1; 3,7%).

Esses achados demonstram que a ocorrência de múltiplos eventos adversos é frequente, uma vez que mais de 70% dos participantes relataram dois ou mais tipos de eventos ao longo do tratamento. Tal perfil sugere que, embora muitos desses eventos sejam de intensidade leve a moderada, sua sobreposição pode ampliar o impacto clínico, afetando a adesão terapêutica e a qualidade de vida.

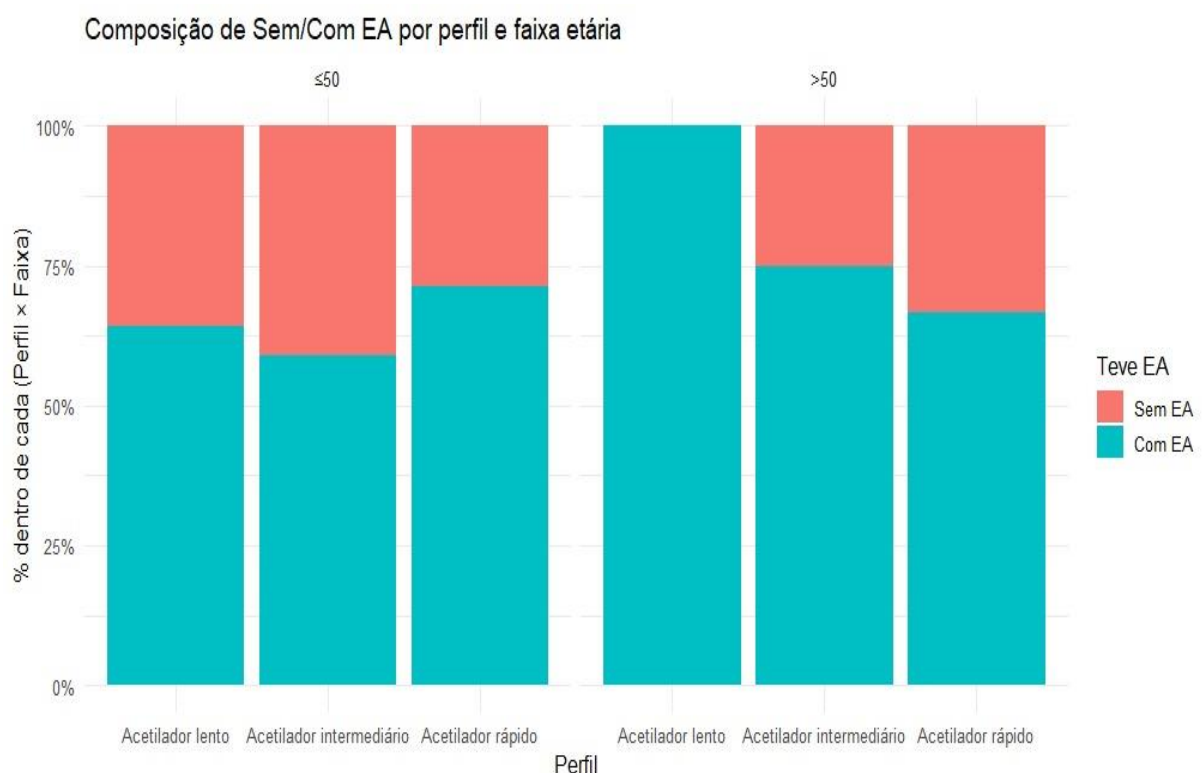
A literatura corrobora esses resultados. (STERLING et al.,2020) observaram, em ensaio clínico multicêntrico, que os eventos adversos relacionados ao tratamento de ILTB são comuns e frequentemente múltiplos, destacando manifestações gastrointestinais e hepatotóxicas. De forma semelhante, (GETAHUN et al.,2020) ressaltam que esquemas encurtados de

rifapentina e isoniazida apresentaram menor frequência de eventos adversos graves, mas não estiveram isentos da ocorrência de múltiplos sintomas.

Outro aspecto relevante refere ao risco de abandono terapêutico. Segundo (ZENNER et al.2017), a adesão ao tratamento da ILTB é inversamente proporcional ao número e à intensidade dos eventos adversos, o que reforça a necessidade de monitorização clínica sistemática. Além disso, fatores individuais, como idade, presença de comorbidades e uso concomitante de medicamentos, podem contribuir para o surgimento de eventos múltiplos, como demonstrado por (ALSDURF et al.,2016).

Dessa forma, os resultados apresentados neste estudo se alinham à tendência descrita em pesquisas internacionais, indicando que a maioria dos pacientes não apresenta um único evento adverso isolado, mas sim um perfil de múltiplos eventos adversos, o que exige maior vigilância da equipe de saúde e estratégias individualizadas de acompanhamento, visando a otimização da adesão e da efetividade terapêutica.

Figura 5 - Composição de sem/com EA por perfil e faixa etária



Na figura 5, apresenta a distribuição dos participantes com e sem eventos adversos (EA), de acordo com o perfil de acetilador (lento, intermediário e rápido)

e a faixa etária (≤ 50 e > 50 anos). Verifica-se que, em ambos os grupos etários, a ocorrência de EA foi predominante, embora com variações entre os diferentes perfis.

Na faixa etária ≤ 50 anos, observa-se maior proporção de EA entre os acetiladores rápidos, enquanto os intermediários apresentaram distribuição mais equilibrada entre os grupos com e sem EA, já os lentos tiveram uma proporção um pouco mais elevada do que os intermediários. Os acetiladores rápidos tiveram a maior proporção de Eventos Adversos nesse grupo. Isso vai ao encontro de estudos recentes, que mostram que metabolizadores rápidos não estão livres de riscos. Para algumas drogas, esse perfil pode levar à produção muito rápida de metabólitos tóxicos. Um estudo com a droga antituberculose isoniazida confirmou que acetiladores rápidos têm maior risco de dano ao fígado porque geram essas substâncias tóxicas em alta velocidade (RICHARDSON et al., 2019). Já entre os participantes > 50 anos, a presença de EA foi mais expressiva nos acetiladores lentos seguidos dos intermediário, ao passo que os rápidos apresentaram menor frequência relativa.

As alterações fisiológicas inerentes ao envelhecimento, como o declínio da função renal e da capacidade de clearance hepático, podem exacerbar o acúmulo sistêmico de fármacos cuja eliminação é dependente da acetilação. Essa superposição de fatores de risco farmacogenético e fisiológico em idosos metabolizadores lentos foi consistentemente associada a um maior risco de hospitalizações por reações adversas a medicamentos em uma revisão sistemática (CICALI et al., 2019).

Dessa forma, os resultados reforçam a necessidade de considerar fatores genéticos e clínicos de maneira integrada na avaliação do risco de EA, destacando a relevância de estratégias de acompanhamento individualizado na prática clínica.

Figura 6 - Eventos adversos por semana (1-12) por perfil de acetilação

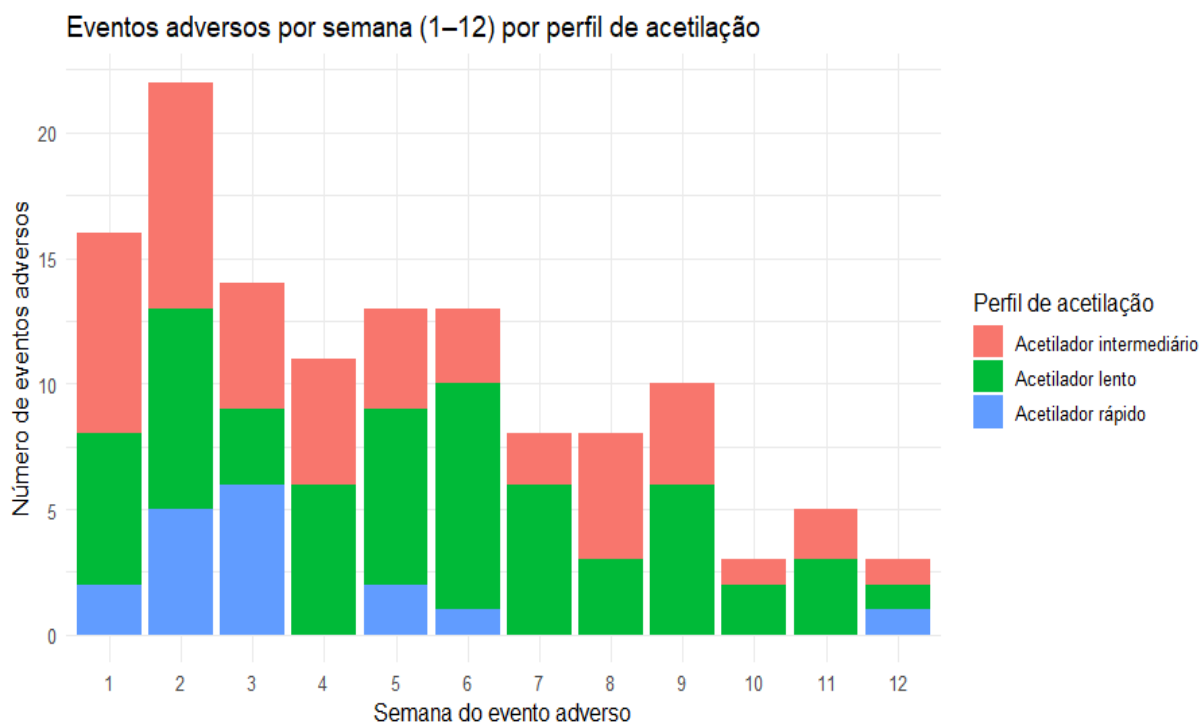
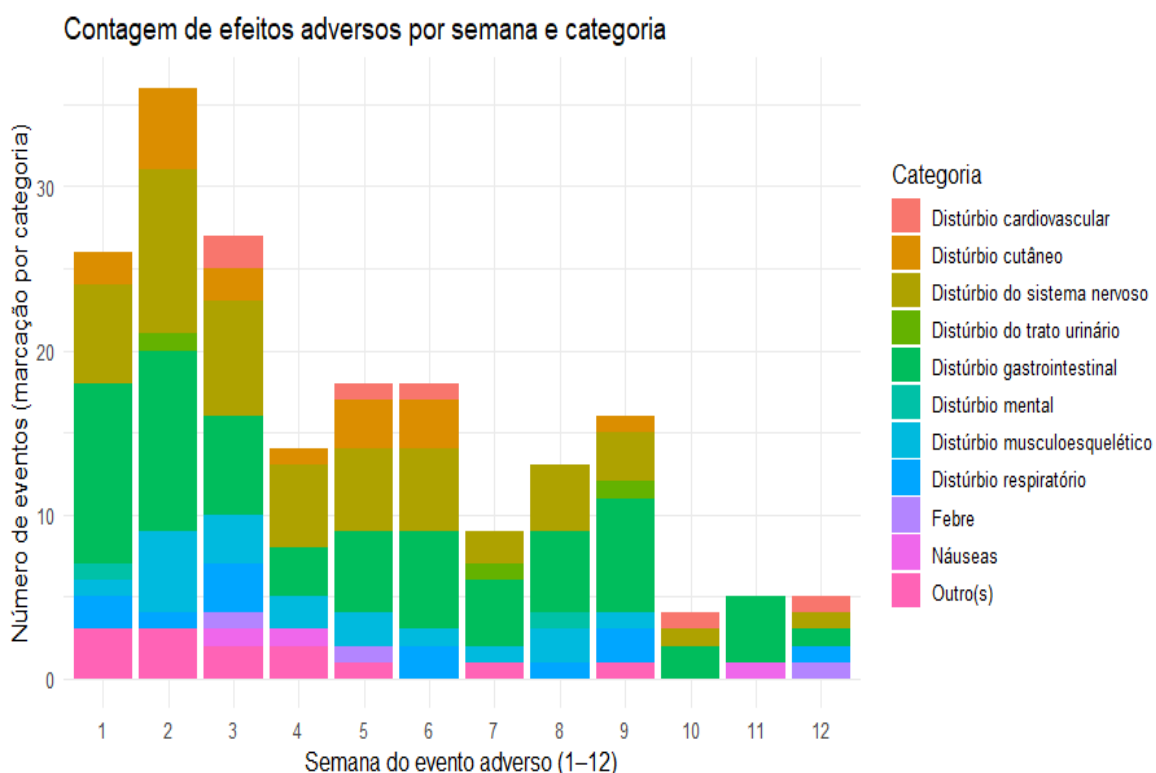


Figura 7 - Contagem de eventos adversos por semana e categoria



A análise da distribuição dos eventos adversos ao longo das doze semanas de acompanhamento representados na figura 6 e 7, mostra a distribuição dos eventos adversos ao longo das 12 semanas de

acompanhamento, de acordo com o perfil de acetilação (rápido, lento e intermediário). Nota-se que a segunda semana concentrou o maior número de eventos adversos, ultrapassando 20 ocorrências, principalmente entre os acetiladores intermediários e lentos. Esse aumento coincide com o período em que foi realizado o ajuste de dose do tratamento de ILTB conforme o perfil de acetilação. Esperava-se que os acetiladores lentos, que receberam doses menores, apresentassem redução na ocorrência de eventos adversos, enquanto os acetiladores rápidos, submetidos a doses mais elevadas, tivessem maior frequência de eventos. No entanto, o gráfico mostra que, mesmo após o ajuste, a segunda semana foi marcada por um pico de eventos adversos, sugerindo que outros fatores, além da dose, possam ter contribuído para essa ocorrência.

Esse resultado revela um comportamento interessante e possivelmente multifatorial na ocorrência dos eventos adversos ao longo do tratamento da ILTB. A concentração elevada de eventos na segunda semana, mesmo após o ajuste de dose conforme o perfil de acetilação, sugere que o metabolismo individual dos participantes e a adaptação inicial ao medicamento podem ter desempenhado papel importante. Durante as primeiras semanas, o organismo ainda está se ajustando à presença do fármaco e pode apresentar reações relacionadas à sensibilização inicial, independentemente da dose. (DIAZ et al., 2024).

Durante esse pico da segunda semana, o ajuste de dose realizado nesse momento pode ter provocado flutuações temporárias nas concentrações plasmáticas do medicamento, especialmente entre os acetiladores lentos, que metabolizam o fármaco mais lentamente, favorecendo o acúmulo de metabólitos tóxicos e, conseqüentemente, o surgimento de efeitos adversos, conforme observado em estudos que associam o genótipo ***NAT25B/5B* à maior hepatotoxicidade induzida por fármacos antituberculose (SANTOS et al., 2018).

Por outro lado, o fato de os acetiladores rápidos, mesmo recebendo doses mais elevadas, não apresentarem proporcionalmente mais eventos adversos, pode indicar que sua maior capacidade de metabolização conferiu certa proteção contra o acúmulo de metabólitos reativos. Também é possível que fatores individuais, como comorbidades, uso concomitante de outros medicamentos, variações genéticas em enzimas além do NAT2, diferenças na absorção ou na

adesão, tenham influenciado esses resultados. (SEKAGGYA-WILTSHIRE et al., 2024).

Assim, o pico de eventos na segunda semana não se explica apenas pelo ajuste de dose conforme o perfil de acetilação, mas provavelmente reflete uma combinação entre características metabólicas, genéticas e clínicas dos participantes reforçando a importância do monitoramento clínico rigoroso, especialmente nas fases iniciais do tratamento.

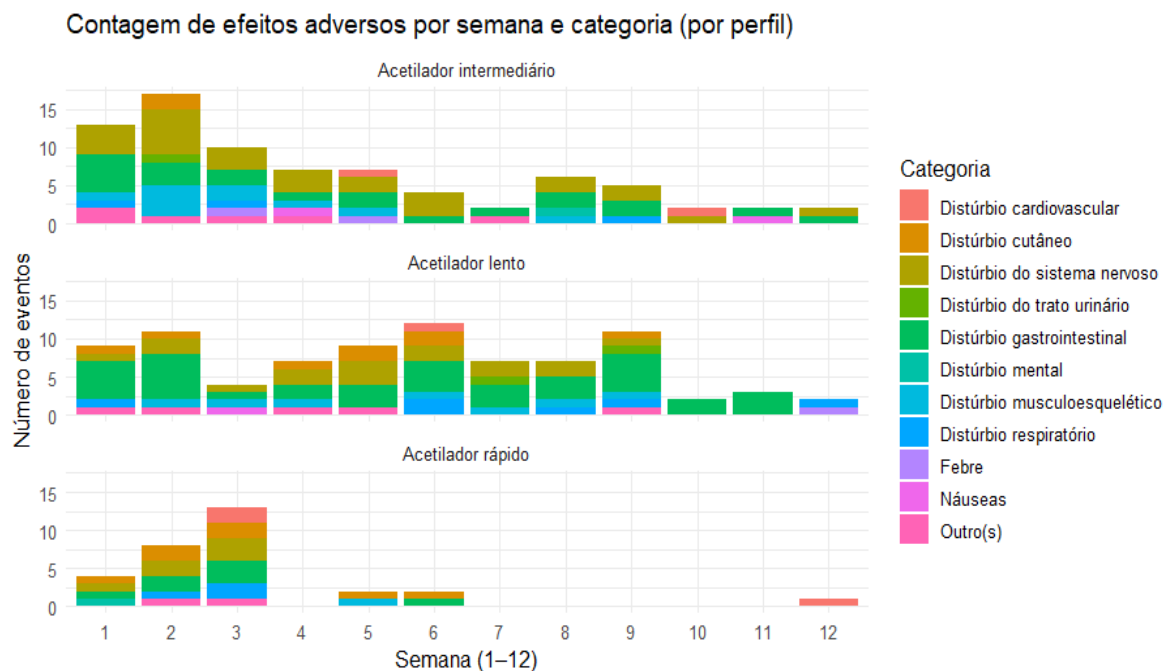
Considerando o perfil de acetilação, verificou-se que os acetiladores intermediários apresentaram a maior proporção de eventos adversos, seguidos pelos acetiladores lentos e, em menor frequência, pelos acetiladores rápidos. Tal distribuição indica que o fenótipo metabólico pode influenciar a suscetibilidade a eventos adversos, o que está em conformidade com estudos que descrevem o impacto das variações genéticas na velocidade de acetilação da isoniazida sobre a eficácia e a toxicidade do tratamento (HUANG; SU; HUANG, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

A administração da dose modificada em função do perfil de acetilação não promoveu a redução de eventos adversos na segunda semana de acompanhamento, registrando-se, na verdade, um aumento em sua ocorrência. Entretanto, a partir da terceira semana em diante, observou-se uma redução gradual dos efeitos adversos. É possível que o ajuste de dose tenha contribuído para essa melhora progressiva. Apesar disso, a diferença na incidência de eventos adversos entre os diferentes perfis de acetilação ainda persistiu, não sendo totalmente eliminada pela intervenção.

No que se refere às categorias de eventos adversos, os mais prevalentes foram os distúrbios gastrointestinais, seguidos por manifestações sistêmicas, como febre e mal-estar, e por distúrbios do sistema nervoso e musculoesqueléticos. A predominância de manifestações gastrointestinais, sobretudo nas semanas iniciais, é consistente com o perfil de reações adversas mais comumente associadas ao tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (STERLING et al., 2020). Em menor proporção, foram identificados eventos cutâneos, respiratórios, urinários e cardiovasculares, o que evidencia a diversidade de manifestações clínicas possíveis durante o tratamento.

Esses achados possuem implicações clínicas relevantes. Primeiramente, reforçam a necessidade de estratégias de farmacovigilância mais intensivas no início do tratamento, período crítico em que a adesão pode ser comprometida pela ocorrência de eventos adversos. Além disso, evidenciam que o perfil metabólico do paciente pode constituir fator de risco para toxicidade, aspecto que deve ser considerado em abordagens futuras voltadas à individualização terapêutica. Por fim, a predominância de distúrbios gastrointestinais ressalta a importância de intervenções precoces e orientações educativas para manejo desses sintomas, visando melhorar a tolerabilidade e reduzir o abandono do regime terapêutico.

Figura 8 - Contagem de eventos adversos por semana e categoria por perfil de acetilação



A Figura 8 apresenta a análise da contagem de eventos adversos por semana e categoria, estratificada pelo perfil de acetilação, evidenciou diferenças relevantes na frequência e distribuição das reações ao longo do tratamento.

No grupo dos acetiladores intermediários, verificou-se maior número absoluto de eventos adversos, sobretudo nas três primeiras semanas de tratamento, com pico na segunda semana. As categorias mais prevalentes foram distúrbios cutâneos, gastrointestinais e do sistema nervoso, seguidos por manifestações do trato urinário e eventos classificados como “outros”. Esse comportamento sugere que indivíduos com metabolismo intermediário

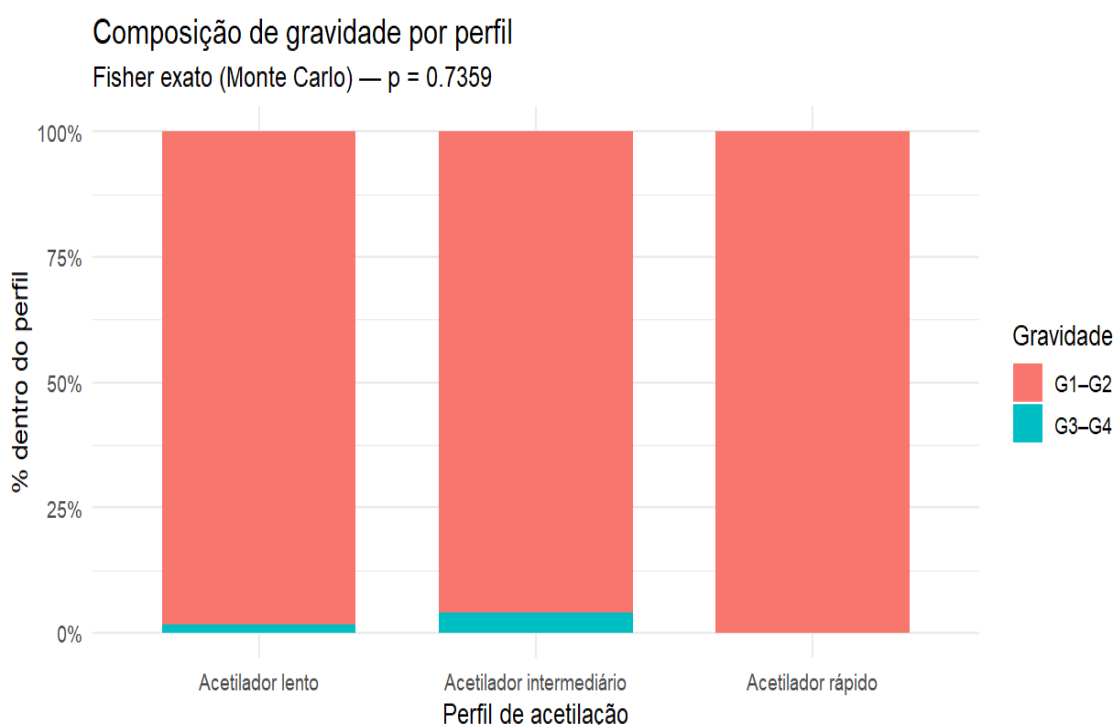
apresentam maior suscetibilidade a efeitos adversos nas fases iniciais da terapia, possivelmente devido à exposição plasmática intermediária à isoniazida. Estudos prévios demonstram que os eventos adversos tendem a se concentrar nos estágios iniciais do tratamento, período de maior adaptação metabólica ao fármaco (DODGE et al., 2021; STERLING et al., 2020).

Entre os acetiladores lentos, observou-se distribuição mais homogênea dos eventos adversos ao longo das semanas, ainda que em menor intensidade quando comparados aos intermediários. As manifestações mais recorrentes corresponderam a distúrbios gastrointestinais, cutâneos e do sistema nervoso central. Esse padrão pode ser explicado pela maior biodisponibilidade da isoniazida em indivíduos com metabolismo lento, resultando em efeitos adversos persistentes ou recorrentes. A literatura reforça esse achado, indicando risco ampliado de toxicidade medicamentosa em pacientes com perfil lento de acetilação (HUANG; SU; HUANG, 2020).

Nos acetiladores rápidos, identificou-se menor número de eventos adversos em comparação aos demais perfis, concentrados principalmente nas três primeiras semanas de tratamento, com maior intensidade na terceira semana. Predominaram distúrbios gastrointestinais e cutâneos, embora em menor magnitude. Essa baixa frequência de eventos pode ser atribuída à rápida metabolização da isoniazida, a qual resulta em menores concentrações séricas do fármaco e, conseqüentemente, em menor toxicidade clínica.

De forma geral, constatou-se que, embora os eventos adversos tenham ocorrido em todos os perfis de acetilação, a frequência e a distribuição variaram de acordo com a velocidade de metabolização da isoniazida. Esses resultados reforçam a relevância da estratificação por perfil genético de acetilação no acompanhamento clínico, uma vez que esse fator pode influenciar não apenas a suscetibilidade, mas também a tipologia dos eventos adversos. Ademais, a predominância de manifestações leves e autolimitadas é consistente com achados de estudos internacionais, os quais descrevem baixa taxa de descontinuidade do tratamento em regimes preventivos para infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (STERLING et al., 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Figura 9 - Composição de gravidade por perfil



A Figura 9 apresenta a composição da gravidade (classificada como G1–G2 e G3–G4) de acordo com o perfil de acetilação (lento, intermediário e rápido). Verifica-se que, em todos os perfis, houve predominância dos casos pertencentes às categorias G1–G2, enquanto os casos classificados como G3–G4 representaram uma proporção reduzida dentro de cada grupo. O teste exato de Fisher (Monte Carlo) indicou valor de $p = 0,7359$, evidenciando ausência de associação estatisticamente significativa entre o perfil de acetilação e a gravidade observada. Dessa forma, observa-se que a distribuição da gravidade é semelhante entre os diferentes perfis de acetiladores.

Os resultados obtidos sugerem que o perfil de acetilação da enzima N-acetiltransferase 2 (NAT2), responsável pelo metabolismo da isoniazida, não apresenta associação significativa com a gravidade clínica. Essa ausência de diferença significativa entre os perfis de acetilação está em consonância com estudos recentes que apontam que o fenótipo de acetilação influencia principalmente a ocorrência de eventos adversos, especialmente a hepatotoxicidade induzida pela isoniazida, e não necessariamente a gravidade clínica da infecção ou a resposta terapêutica (ZHAO et al., 2021; GAO et al., 2022).

Indivíduos classificados como acetiladores lentos apresentam maior risco de elevação de transaminases e desenvolvimento de toxicidade hepática durante o tratamento, contudo, o impacto desse perfil sobre a eficácia terapêutica e a evolução clínica mostra-se limitado, sobretudo em esquemas de curta duração e sob monitoramento clínico adequado. (GAO et al., 2022; CHEN et al., 2023),

Estudos populacionais corroboram essa evidência, sugerindo que a gravidade dos desfechos clínicos está mais fortemente associada a fatores multifatoriais, tais como presença de comorbidades, adesão ao tratamento e coinfeções, do que ao perfil genético isolado (SINGH et al., 2020; ZHANG et al., 2023).

Assim, os achados do presente estudo reforçam a hipótese de que o perfil de acetilação NAT2 não constitui um determinante direto da gravidade clínica. Entretanto, destaca-se sua relevância em outros aspectos da terapêutica, notadamente no risco de toxicidade medicamentosa e na possibilidade de individualização da dose de isoniazida no contexto da farmacogenética aplicada ao tratamento da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*.

Limitações deste estudo que merecem destaque incluem o pequeno tamanho do subgrupo de acetiladores rápidos (n = 10), o que reduz o poder para detectar diferenças sutis; ausência de controle completo por potenciais fatores de confusão (função hepática basal, uso de álcool, adesão ao tratamento); e a impossibilidade de inferir causalidade por se tratar de desenho observacional. Estudos prospectivos, com amostras maiores e integração de dados farmacocinéticos e genômicos complementares, são recomendados para esclarecer com maior precisão a magnitude do efeito do perfil de acetilação sobre eventos adversos em ILTB.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo teve como propósito caracterizar o perfil de acetilação de indivíduos com infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* submetidos ao tratamento com isoniazida e avaliar a ocorrência e gravidade dos eventos adversos relacionados ao uso do fármaco, considerando o ajuste posológico conforme o perfil metabólico identificado. Os resultados evidenciaram predominância dos fenótipos intermediário e lento, em consonância com

achados de pesquisas nacionais e internacionais, e ausência de associação estatisticamente significativa entre o perfil de acetilação e variáveis sociodemográficas ou clínicas, bem como com a frequência e gravidade dos eventos adversos.

Verificou-se maior ocorrência de eventos adversos em indivíduos com idade superior a 50 anos, o que pode estar relacionado a alterações fisiológicas e metabólicas próprias do envelhecimento. A análise temporal demonstrou maior incidência nas primeiras semanas de tratamento, com pico na segunda semana e redução gradual nas subsequentes, indicando a necessidade de monitoramento intensivo nesse período crítico. Embora o ajuste da dose conforme o perfil de acetilação não tenha promovido redução significativa dos eventos adversos, o número reduzido de participantes pode ter comprometido a robustez estatística da análise.

A ocorrência de múltiplos eventos adversos em um mesmo participante reforça a natureza multifatorial dessas manifestações, influenciadas por aspectos genéticos, clínicos e ambientais. Assim, conclui-se que o perfil de acetilação, isoladamente, não constitui fator determinante na ocorrência ou gravidade dos eventos adversos relacionados à isoniazida, mas representa uma ferramenta relevante para a compreensão da variabilidade individual no tratamento da infecção latente por tuberculose.

Dessa forma, retoma-se a tese de que o conhecimento do perfil de acetilação pode subsidiar práticas de cuidado mais seguras e eficazes. Tais estratégias podem otimizar a adesão terapêutica, reduzir a ocorrência de reações adversas e promover o uso racional de medicamentos, contribuindo para o fortalecimento das ações de controle da tuberculose latente e ativa.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULGADER, Shima M. et al. Diagnosing Tuberculosis: What Do New Technologies Allow Us to (Not) Do? *Respiration*, v. 101, n. 9, p. 797-813, 2022. DOI: 10.1159/000525142. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000525142>. Acesso em: 10 jan. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Guia para condução de estudos clínicos com medicamentos. Brasília: Anvisa, 2021.

ALSAYED, Shahinda S. R.; GUNOSEWOYO, Hendra. Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets. *International*

Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 6, p. 5202, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24065202>. Acesso em: 10 dez. 2024.

ALSDURF, H. et al. Research priorities for tuberculosis treatment: a proposed roadmap. *PLoS Medicine*, v. 13, n. 3, p. e1001965, 2016.

ASSEFA, D. G. et al. Efficacy and safety of different regimens in the treatment of patients with latent tuberculosis infection: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infectious Diseases*, v. 23, n. 1, p. 1-15, 2023.

BATISTA, Letícia A. F. et al. Tuberculosis: A granulomatous disease mediated by epigenetic factors. *Tuberculosis*, v. 128, p. 101943, 2020.

BEHR, Marcel A. et al. Latent tuberculosis: two centuries of confusion. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 204, n. 2, p. 142–148, 2021.

BERMAWI, Bastiana et al. Pulmonary tuberculosis diagnostic test using fluorescence immunoassay-based interferon gamma release assay with Ichroma™ IGRA-TB. *Medical Journal of Malaysia*, v. 79, n. 5, set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico – Tuberculose 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim-epidemiologico-tuberculose-2024/view>. Acesso em: 14 jan. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 364 p.

CANALES, Christian Shleider Carnero et al. Advances in diagnostics and drug discovery against resistant and latent tuberculosis infection. *Pharmaceutics*, v. 15, p. 2409, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15072409>. Acesso em: 01 dez. 2024.

CAPELA, R. et al. Target identification in anti-tuberculosis drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 10482, 2023.

CARABALÍ-ISAJAR, Mary Lilián et al. Clinical manifestations and immune response to tuberculosis. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, v. 39, n. 206, 2023.

CARRANZA, C. et al. Diagnosis for latent tuberculosis infection: new alternatives. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 2006, 2020.

CHANDRA, P.; GRIGSBY, S. J.; PHILIPS, J. A. Immune evasion and provocation by *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Reviews Microbiology*, v. 20, p. 750–766, 2022.

CHEN, Y. et al. Pharmacogenetics of anti-tuberculosis drugs: implications for treatment optimization. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 1194421, 2023.

CHENG, Fang et al. N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms and anti-tuberculosis-drug-induced liver injury: a correlation study. *Frontiers in Pharmacology*, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1171353>. Acesso em: 12 dez. 2024.

CHIN, K. L. et al. Challenges and the way forward in diagnosis and treatment of tuberculosis infection. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, v. 8, p. 89, 2023.

CICALI, E. J. et al. A Scoping Review of the Evidence Behind Pharmacogenetic Testing for Drug-Related Adverse Events in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 69, n. 6, p. 1609-1620, 2019.

COLA, J. P. et al. Protocol for pragmatic randomized clinical trial to evaluate the completion of treatment of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection with Isoniazid in the 300 mg formulation. *PLOS ONE*, v. 18, n. 2, p. e0281638, 2023.

CRONAN, Mark R. In the thick of it: formation of the tuberculous granuloma and its effects on host and therapeutic responses. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.820134>. Acesso em: 14 dez. 2024.

CRESPO, María. Tuberculosis extrapulmonar: una revisión bibliográfica. *Revista Científica INSPILIP*, v. 6, n. E, p. 2588-0551, 2022.

DAS, Kalyan et al. Mathematical transmission analysis of SEIR tuberculosis disease model. *Sensors International*, v. 2, n. 2, p. 100120, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sintl.2021.100120>

DUTRA, Cecília Alvim et al. Determination of NAT2 genotypes in a cohort of patients with suspected TB in the State of Rio de Janeiro. *Pharmaceutics*, v. 16, p. 917, 2024.

ESPINOSA-PEREIRO, J. et al. MDR Tratamento da Tuberculose. *Medicamento*, v. 58, p. 188, 2022.

FLYNN, JoAnne L.; CHAN, John. Immune cell interactions in tuberculosis. *Journal of Immunology*, v. 185, n. 25, p. 4682–4702, 2022.

FLORES-GARZA, E. et al. Mathematical model of the immunopathological progression of tuberculosis. *Frontiers in Systems Biology*, v. 2, p. 912974, 2022.

GAO, L. et al. Impact of NAT2 genotypes on isoniazid metabolism and safety in latent tuberculosis infection treatment. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 112, n. 5, p. 1105–1113, 2022.

GELAW, Yemataw; GETANEH, Zegeye; MELKU, Mulugeta. Anemia as a risk factor for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Health and Preventive Medicine*, v. 26, n. 13, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12199-020-00931-z>. Acesso em: 07 dez. 2024.

GETAHUN, H. et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *European Respiratory Journal*, v. 55, n. 2, p. 1901643, 2020.

GHOSHAL, A. et al. The uncharted territory of host-pathogen interaction in tuberculosis. *Frontiers in Immunology*, v. 15, art. 1339467, 2024.

GRAY, A. T. et al. Treatment for radiographically active, sputum culture-negative pulmonary tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, v. 18, n. 11, p. e0293535, 2023.

GUTIÉRREZ-VIRGEN, M. E. et al. Global diversity of NAT2 alleles and implications for pharmacogenetics of isoniazid metabolism. *PLoS One*, v. 18, n. 4, e0283726, 2023.

HONG, J.; KIM, H.; PARK, S. The effect of food intake on isoniazid absorption and its metabolic pathway involving NAT2. *Pharmacology Research & Perspectives*, v. 8, n. 2, p. 145-150, 2020.

HUANG, Yi et al. Review and Updates on the Diagnosis of Tuberculosis. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 19, p. 5826, 2022.

HUANG, Y. S. et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Taiwanese patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 45, n. 4, p. 744-752, 2020.

JONES, N. T. et al. Treatment and toxicity considerations in tuberculosis: A narrative review. *Cureus*, v. 16, n. 6, p. e62698, 2024.

JUNG, Ye Eun (Grace); SCHLUGER, Neil W. Advances in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 33, p. 166–172, 2020.

KAWKA, Malwina et al. Mycobacterium tuberculosis Binds Human Serum Amyloid A, and the Interaction Modulates the Colonization of Human Macrophages and the Transcriptional Response of the Pathogen. *Células*, v. 10, p. 1264, 2021.

KHABIBULLINA. The Biological and Clinical Aspects of a Latent Tuberculosis Infection. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, v. 7, n. 3, p. 48, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7030048>. Acesso em: 20 dez. 2024.

KHAN, Saif et al. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid-induced hepatotoxicity: trials sequence meta-analysis and evidence. *Bioscience Reports*, v. 39, p. BSR20180845, 2019.

KANABALAN, Renuga Devi et al. Human tuberculosis and Mycobacterium tuberculosis complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics

approaches in host biomarkers discovery. *Journal of Advanced Research*, v. 246, p. 126674, 2021.

LAZA, ORTIZ N. et al. Latent tuberculosis infection treatment completion in Biscay: differences between regimens and monitoring approaches. *Frontiers in Medicine*, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1265057>. Acesso em: 05 dez. 2024.

LEI, S. et al. Clinical perspectives of isoniazid-induced liver injury. *Frontiers in Medicine*, v. 8, p. 1-9, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.638278>

LOPEZ, D. R. et al. Adverse effects of latent tuberculosis infection treatment: a systematic review. *Tuberculosis (Edinburgh)*, v. 124, p. 101-112, 2023. DOI: 10.1016/j.tube.2023.101112.

LOPES, Márcia Quinhones P. et al. Human N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene variability in Brazilian populations from different geographical areas. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1278720>. Acesso em: 26 jun. 2025.

LUIES, Laneke; DU PREEZ, Ilse. The echo of pulmonary tuberculosis: mechanisms of clinical symptoms and other disease-induced systemic complications. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 33, n. 4, p. e00036-20, 2020.

MAHAJAN, R. et al. Pharmacogenomic insights into tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis of NAT2 polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *BMC Genomic Data*, London, v. 25, n. 1, p. 115, 2024. DOI: 10.1186/s12863-024-01154-2.

MASIPHEPHETHU, Maano V. et al. Pharmacogenetic testing for NAT2 genotypes in a Tanzanian population across the lifespan to guide future personalized isoniazid dosing. *Tuberculosis (Edinburgh)*, v. 136, p. 102246, 2022.

MAISON, David P. Tuberculosis pathophysiology and anti-VEGF intervention. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, v. 27, p. 100300, 2022.

MATUCCI, T. et al. Treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 134, p. 85–95, 2023. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.04.012.

MCDONAGH, Ellen M. et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenetics and Genomics*, v. 24, n. 8, p. 409-425, 2014. DOI: 10.1097/FPC.000000000000062.

McHENRY, Michael L.; WILLIAMS, Scott M.; STEIN, Catherine M. Genetics and evolution of tuberculosis pathogenesis: new perspectives and approaches. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 81, p. 104204, 2020.

MENZIES, D. et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *The New England Journal of Medicine*, v. 327, n. 3, p. 214–223, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2031990.

MARTINS, Vanessa de Oliveira; MIRANDA, Camila Vicente. Diagnosis and drug treatment in cases of pulmonary tuberculosis: literature review. *RSM – Revista Saúde Multidisciplinar*, v. 7, n. 1, 2020.

MØLHAVE, M.; WEJSE, C. Historical review of studies on the effect of treating latent tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 92S, p. S31–S36, 2020.

NAISANG, E. et al. Safety of 4-month rifampin regimen for latent tuberculosis in elderly patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 101, n. 1, p. 45–52, 2023. DOI: 10.5588/ijtld.22.0012.

NAJAFVAZADEH, S. et al. Multiple adverse events and their association with patient outcomes: a longitudinal analysis. *Journal of Patient Safety*, v. 17, n. 5, p. e385–e391, 2021.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (U.S.). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, 2017. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Acesso em: 26 jun. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240001503>. Acesso em: 9 set. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Guia de segurança de medicamentos: monitoramento de eventos adversos de medicamentos em ensaios clínicos. Genebra: OMS, 2005.

PADHI, A. K. et al. Immunological mechanisms of latent tuberculosis infection. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 112, 2023.

PANAGIOTI, M. et al. Prevalence, severity, and nature of preventable patient harm across medical care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, v. 366, l4185, 2019.

PELOQUIN, Charles A.; DAVIES, Geraint R. The treatment of tuberculosis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 110, n. 6, p. 1–10, 2021.

PETRYSZYN, P. et al. NAT2 genotype and its clinical significance: current understanding and perspectives. *Frontiers in Pharmacology*, v. 15, p. 142–156, 2024.

PICHIKA, Mallikarjuna Rao et al. Produtos farmacêuticos. *Farmacêutica*, v. 12, p. 1196, 2020.

RADTKE, Kendra K. et al. Comparative efficacy of rifapentine alone and in combination with isoniazid for latent tuberculosis infection: a translational pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 65, p. e01705-21, 2021.

RAHMAN, Tawsifur et al. Reliable tuberculosis detection using chest X-ray with deep learning, segmentation and visualization. *IEEE Access*, v. 8, p. 1–10, 2020. DOI: 10.1109/ACCESS.2020.3031384.

RICCARDI, N. et al. The evolution of a neglected disease: tuberculosis discoveries in the centuries. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, v. 61, supl. 1, p. E9–E12, 2020.

RICHARDSON, M. et al. NAT2 variants and toxicity related to anti-tuberculosis agents: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 23, n. 3, p. 293–305, 2019.

SADOWSKI, Claire et al. Symptoms and systemic drug reactions in persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid (3HP) treatment for latent tuberculosis infection. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 76, n. 12, p. 2090–2097, 2023.

SANTOS, Fabiano de Jesus et al. The importance of performing sputum culture for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in paucibacillary patients. *RBAC - Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 56, n. 2, p. 90–95, 2024.

SEKI, Mitsuko et al. Tuberculosis: A persistent unpleasant neighbour of humans. *Journal of Infection and Public Health*, v. 14, n. 4, p. 508–513, 2021.

SEKAGGYA-WILTSHIRE, C. et al. Clinical predictors of adverse events and treatment completion in patients receiving 3HP for latent tuberculosis infection. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 28, n. 2, p. 142–151, 2024. DOI: 10.5588/ijtld.23.0315.

SHAPOVALOVA, Olena et al. Tuberculose latente em profissionais de saúde: concordância entre 2 testes diagnósticos. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, v. 34, n. 1, p. 3–10, 2016.

SHARMA, Akanksha et al. Tuberculosis: An Overview of the Immunogenic Response, Disease Progression, and Medicinal Chemistry Efforts in the Last Decade toward the Development of Potential Drugs for Extensively Drug Resistant Tuberculosis Strains. *American Chemical Society*, v. 64, p. 4359–4395, 2021.

SILESHI, B. et al. NAT2 genetic polymorphism and isoniazid acetylation phenotype in Ethiopian tuberculosis patients. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 12521, 2023.

SILVA, Denise Rossato et al. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 47, n. 2, p. e20210054, 2021.

SINIGAGLIA, Alessandro et al. MicroRNAs associated with tuberculosis: from pathogenesis to disease biomarkers. *Células*, v. 9, p. 2160, 2020.

SINGH, N. et al. Host genetic and non-genetic factors influencing tuberculosis outcomes. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 604720, 2020.

SOEDARSONO, S. et al. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid and N-acetyl-isoniazid in tuberculosis patients: effect of NAT2 acetylation phenotype. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 122, p. 1–7, 2022.

STERLING, Timothy R. et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *American Journal of Transplantation*, v. 20, p. 1196–1206, 2020.

STERLING, T. R. et al. Symptoms and systemic drug reactions in persons receiving three months of weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection. *Clinical Infectious Diseases*, v. 76, n. 12, p. 2090–2098, 2023. DOI: 10.1093/cid/ciad030.

SUÁREZ, Isabelle et al. The diagnosis and treatment of tuberculosis. *Deutsches Ärzteblatt International*, v. 116, p. 729–735, 2019.

SUREY, J. et al. An open label, randomised controlled trial of rifapentine versus rifampicin based short course regimens for the treatment of latent tuberculosis in England: the HALT LTBI pilot study. *BMC Infectious Diseases*, v. 21, p. 90, 2021.

TAN, Zhi Ming et al. New approaches for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Farmacêutica*, v. 12, p. 1196, 2020.

TSENG, Shao-Yu. et al. Hepatotoxicity, efficacy and completion rate between 3 months of isoniazid plus rifapentine and 9 months of isoniazid in treating latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Chinese Medical Association*, v. 84, p. 993–1000, 2021.

TURKOVA, A. et al. Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 10, p. 1–10, 2022.

TURNER, Carolin T. et al. Single-cell transcriptome and T cell receptor profiling of the tuberculin skin test. *bioRxiv*, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2024.06.25.600676>. Acesso em: 9 jan. 2025.

UFIMTSEVA, E. G. et al. Mycobacterium tuberculosis load in host cells and the antibacterial activity of alveolar macrophages are linked and differentially regulated in various lung lesions of patients with pulmonary tuberculosis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, p. 3452, 2021.

ULANOVA, V. et al. Effect of NAT2, GSTM1 and CYP2E1 genetic variants on isoniazid pharmacokinetics and hepatotoxicity. *Frontiers in Pharmacology*, Lausanne, v. 15, p. 1332752, 2024. DOI: 10.3389/fphar.2024.1332752

VERMA, R. et al. A rapid pharmacogenomic assay to detect NAT2 polymorphisms and guide isoniazid dosing for tuberculosis treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 204, n. 11, p. 1451–1459, 2021.

WALTER, K. S. et al. The role of prisons in disseminating tuberculosis in Brazil. *The Lancet Regional Health – Americas*, v. 8, p. 100173, 2022. DOI: 10.1016/j.lana.2022.100173

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531>. Acesso em: 25 set. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. Geneva: WHO, 2020.

ZAPOROJAN, N. et al. Evolution of Laboratory Diagnosis of Tuberculosis. *Clinical Practice*, v. 14, p. 388–416, 2024.

ZENNER, D. et al. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *European Respiratory Journal*, v. 50, n. 6, p. 1601932, 2017.

ZHANG, Min et al. The association between the NAT2 genetic polymorphisms and risk of DILI during anti-TB treatment: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 84, p. 2747–2760, 2018.

ZHANG, W. et al. NAT2 polymorphisms and personalized medicine in tuberculosis therapy: current evidence and future perspectives. *Frontiers in Genetics*, v. 14, p. 1135589, 2023.

ZHAO, M. et al. Association between NAT2 polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Pharmacogenomics Journal*, v. 21, n. 3, p. 326–334, 2021.

ZÜRCHER, Kathrin et al. Estimating tuberculosis transmission risks in a primary care clinic in South Africa: modeling of environmental and clinical data. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 225, p. 1642–1652, 2022.