

METABOLISMO DA ISONIAZIDA NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE E A RELEVÂNCIA GENÉTICA DO PACIENTE NO TRATAMENTO: REVISÃO DA LITERATURA

Vitória Miranda Vilela

Gabriel Julião de Souza

Tamiris Gmieski Ferraz

Vinicius Nicoletti Pessoa

Laercio Dante Stein Piancini

Juliane Centero Müller

INTRODUÇÃO: A tuberculose (TB) é uma doença granulomatosa crônica contagiosa causada pela *Mycobacterium tuberculosis*. Comumente, acomete os pulmões, mas em indivíduos imunocomprometidos pode afetar qualquer órgão. Até 2019, a doença era a primeira causa de óbito por um único agente infeccioso, tendo sido, desde 2020, ultrapassada apenas pela covid-19 (OMS, 2021). No Brasil, em 2021, foram notificados 68.271 casos novos de TB, o que equivale a um coeficiente de incidência de 32,0 casos por 100 mil habitantes. Assim sendo, a tuberculose permanece como um desafio na área da saúde e há a necessidade de ampliar as ações de vigilância e gestão para seu controle. Nesse sentido, destaca-se o aumento da disponibilidade do tratamento para TB. A terapia padrão para TB consiste em um regime de 6 meses que inclui 2 meses de isoniazida (INH), rifampicina, etambutol e pirazinamida, seguidos por 4 meses de INH e rifampicina com ou sem etambutol (OMS, 2019). **OBJETIVOS:** Esclarecer o metabolismo da isoniazida no tratamento da tuberculose e a relevância genética dos pacientes no desfecho clínico do tratamento. **MÉTODOS:** Foi desenvolvida uma revisão narrativa utilizando artigos científicos e livros, cuja pesquisa se deu pelos descritores: Acetyltransferase, isoniazid, tuberculosis. A busca foi realizada na base de dados do PubMed e BVS, sendo selecionados trabalhos publicados entre os anos de 2000 a 2022, redigidos nas línguas inglesa e portuguesa. **RESULTADOS:** A isoniazida ou hidrazida do ácido isonicotínico é um pró-fármaco antibiótico administrado por via oral ou intramuscular. A INH é considerada como componente central no tratamento da tuberculose, pois é menos tóxica, mais barata e eficaz que seus similares. Tratando-se de seu mecanismo de ação, a INH, em razão de sua característica molecular hidrossolúvel, penetra facilmente na célula infectada e, em seguida, é ativada pela enzima catalase-peroxidase do *Mycobacterium tuberculosis* (KatG). A KatG favorece a complexação do ácido isonicotínico com NADH. Este complexo liga-se à proteína redutase transportadora de enoil-acil, InhA, e bloqueia a sintetase dos ácidos graxos, impedindo, assim, a síntese do ácido micólico, componente da parede celular da micobactéria. Além disso, com relação à farmacocinética, a isoniazida possui pico de concentração sérica de 1-2 horas, e seu metabolismo hepático, o qual inclui acetilação, hidrólise e oxidação pelo CYP2E1, tendo como principais produtos acetilhidrazina, hidrazina e acetilisoniazida, possui taxa de decaimento determinado geneticamente pelo fenótipo de acetilação. A etapa de

acetilação, caracterizada pela N-acetilação de arilaminas e aminas heterocíclicas com o grupo acetil, transferido da acetilCoenzima A, é realizada pela enzima NAT2, a qual é predominantemente expressa no fígado e no intestino, sendo que suas variantes polimórficas podem ser classificadas em rápidas, intermediárias e lentas. Nesse sentido, polimorfismos do gene NAT2, localizado no cromossomo 8p21.3, são responsáveis pelas diferenças individuais na atividade enzimática e a sua caracterização permite a classificação da população por genotipagem, levando a uma individualização da dose farmacológica de acordo com o perfil de acetilação do paciente. Em indivíduos acetiladores rápidos o tempo de meia-vida fica em torno de uma hora, já em indivíduos lentos o tempo é de três a cinco horas, elevando-se ainda mais na presença de hepatopatias. Em acetiladores intermediários, o tempo de meia vida varia entre os tempos de acetilação dos acetiladores lentos e rápidos. Em vista disso, as concentrações séricas da isoniazida influenciam na eficácia terapêutica e também na toxicidade, uma vez que muitos estudos demonstraram que pessoas com baixa atividade de NAT2 têm um risco maior de desenvolver distúrbios hepáticos do que aquelas com alta atividade de NAT2, os quais estariam mais associados a falência terapêutica (Ohno et al. 2000, Kita et al. 2001, Hiratsuka et al. 2002, Huang et al. 2002). Assim, os alelos NAT2*4, NAT2*13, NAT2*12 e NAT2*18, associam-se a uma elevada capacidade de acetilação, e quando o genótipo inclui dois destes alelos, o indivíduo comporta-se como acetilador rápido (AR). Os restantes alelos têm sido associados a uma baixa atividade enzimática e quando estão presentes dois desses alelos, o indivíduo tem o fenótipo de acetilador lento (AL). Um genótipo composto por um alelo “rápido” e um “lento” associa-se a um grau intermediário (AI) de atividade enzimática. Nesse sentido, foi realizado um estudo de caso-controle com 167 pacientes com tuberculose ativa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Foram incluídos indivíduos com história de hepatite aguda induzida por drogas anti-TB (casos com aumento de 3 vezes o limite superior das transaminases séricas normais e sintomas de hepatite) e pacientes sem evidência de efeitos colaterais hepáticos anti-TB (controles). Tais pacientes foram genotipados para os polimorfismos CYP2E1, GSTM1, GSTT1 e NAT2 (14 alelos NAT2 foram identificados), de forma que acetiladores lentos tiveram maior incidência de hepatite do que acetiladores intermediários/rápidos [22% (18/82) vs. 9,8% (6/61)] (Teixeira et al. 2008). **CONCLUSÃO:** As concentrações de INH, bem como seus efeitos adversos, estão relacionadas diretamente com a atividade da enzima NAT2 e com os respectivos perfis genotípicos. Tais fatores têm consequências para a terapêutica de uma infecção crônica grave, que persiste como problema de dimensão mundial, a tuberculose. Assim, enquanto os AR estariam mais expostos à tuberculose resistente, os AL teriam um risco superior de efeitos adversos, destacando-se a toxicidade hepática. Dessa forma, o fenótipo enzimático (AL, AR, AI), detectado por meio de testes como PCR ou RLPF para genotipagem do gene NAT2, deve determinar a individualização do tratamento, a qual, embora, ocorra em baixa escala por razão da dificuldade de acesso e custo elevado dos testes, representa um progresso na farmacogenômica e na melhora da qualidade de vida dos pacientes com tuberculose.

Palavras-chaves: Tuberculose, Isoniazida, NAT2, hepatotoxicidade.

Referências:

Donald PR, Sirgel FA, et al. The influence of human N-acetyltransferase genotype on the early bactericidal activity of isoniazid. **Clin Infect Dis**. 2004.

Hein DW, Millner LM. Arylamine N-acetyltransferase acetylation polymorphisms: paradigm for pharmacogenomic-guided therapy- a focused review. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**. 2021.

Jung JA, Kim TE, Lee H, et al. A proposal for an individualized pharmacogenetic-guided isoniazid dosage regimen for patients with tuberculosis. **Drug design, development and therapy**. 2015.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran. **Bases Patológicas das Doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Tuberculose. 2022. Disponível em ><https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-marco-2022.pdf>>. Acesso em: 01 setembro 2022.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. **Microbiologia medica**. 7. ed. Rio de Janeiro (RJ): ELSEVIER, 2014.

Nagel S, Streicher EM, Klopper M, Warren RM, Van Helden PD. Isoniazid Resistance and Dosage as Treatment for Patients with Tuberculosis. **Curr Drug Metab**. 2017

Organização Mundial da Saúde. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. 2019. Disponível em ><https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311259/9789241550512-eng.pdf><. Acesso em 01 setembro 2022.

SIM, E.; ABUHAMMAD, A.; RYAN, A. Arylamine N-acetyltransferases: from drug metabolism and pharmacogenetics to drug discovery. **British Journal of Pharmacology**, v. 171, n. 11, p. 2705-2725, 2014.

Richardson M, Kirkham J, Dwan K, et al. NAT2 variants and toxicity related to anti-tuberculosis agents: a systematic review and meta-analysis. **Int J Tuberc Lung Dis.** 2019

Teixeira, Raquel Lima de Figueiredo et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.** 2011, v. 106, n. 6.

Yi-Shin Huang. Recent progress in genetic variation and risk of antituberculosis drug-induced liver injury. **Journal of the Chinese Medical Association,** 2014.