
ARTIGO ORIGINAL

Tuberculose: do tratamento convencional à farmacogenética de medicamentos

Juliana Benetton Borges de Medeiros¹, Vanessa Moraes de Andrade²

Resumo

O presente trabalho é uma revisão bibliográfica sobre tuberculose, farmacogenética e enzimas biotransformadoras. Apresenta uma visão atual sobre o que se sabe sobre essa doença e seu tratamento, entrando no campo específico da farmacogenética. Essa área, de certa forma, bem recente, traz uma nova visão para o tratamento da tuberculose, baseado no tipo de enzima biotransformadora que cada indivíduo possui, de acordo com seu genótipo. O trabalho mostrou que apesar da tuberculose ser uma doença antiga, existem atualmente poucos medicamentos utilizados em seu tratamento, apresentando diversos problemas, como efeitos colaterais indesejados, tratamento prolongado e surgimento de microrganismos resistentes, sendo um importante problema de saúde pública mundial. Assim, a farmacogenética da isoniazida (um dos principais medicamentos utilizados) traz uma nova abordagem sobre esses assuntos, com o intuito de amenizar tais problemas.

Descritores: 1. *Tuberculose;*
2. *Tratamento;*
3. *Farmacogenética.*

Abstract

This study aims to make a survey on the state knowledge related to the tuberculosis drug-metabolizing enzymes. It presents a current view of what is known about this disease and its treatment in the specific field of the pharmacogenetic. This recent area brings a new view to the treatment of tuberculosis, based on drug-metabolizing enzymes, which any individual has according to its genotype. The work showed that although being an ancient disease, there are still few medicines used in the tuberculosis treatment, presenting several problems such as undesirable side-effects, a long-term treatment and the emergence of resistant microorganisms becoming a world public health problem. Thus, the pharmacogenetic of isoniazid (one of the most used medication) has brought a new approach to these issues in order to minimize such problems

Keywords: 1. *Tuberculosis;*
2. *Treatment;*
3. *Pharmacogenetic.*

¹ Bióloga, formada pela Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC

² PhD, Professora Titular da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC

Introdução

A tuberculose, uma das enfermidades mais antigas do mundo, continua sendo um grave problema de saúde pública no Brasil e em diversas áreas do mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) a caracterizou desde 1993 como uma emergência global, incentivando medidas de controle da doença em todo o mundo. Estima-se que um terço da população mundial esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que é a causa de aproximadamente 8,5 milhões de novos casos ocorrendo 2 a 3 milhões de mortes por ano ^{1,2}. No Brasil, notifica-se anualmente cerca de 100 mil casos, dos quais 85 mil são novos, e cerca de 6 mil acabam em morte ³.

Estatísticas mundiais mostram recrudescimento de infecção tuberculosa com o surgimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). O indivíduo co-infectado com *M. tuberculosis* e HIV tem risco 6 a 100 vezes maior de adoecer de tuberculose do que o indivíduo infectado apenas com o *M. tuberculosis* ⁴. Os principais fatores que contribuem para a manutenção e o agravamento do problema são a persistência da pobreza na sociedade, a ocorrência da SIDA e o aumento da resistência medicamentosa e multidrogaresistência (MDR) ³. Na ausência de mudanças nas condições sócio-econômicas da população, o controle da tuberculose reside no diagnóstico precoce e tratamento efetivo, além da vacinação e quimioprofilaxia.

Nos primeiros anos da terapêutica moderna, os medicamentos para tuberculose eram administrados isoladamente e por curto período de tempo, porém, observou-se o aparecimento de recidivas e desenvolvimento de resistência. Para evitá-las, aumentou-se o tempo de tratamento e, para evitar o desenvolvimento de resistência, adotou-se a utilização de associação de fármacos ⁵. Esses procedimentos terapêuticos minimizam as recidivas e a resistência ao tratamento, contudo diminuem a aderência, ou seja, o tratamento longo (em torno de seis meses) e a presença dos efeitos adversos, freqüentemente ocasionam a falha no cumprimento do tratamento. Uma das alternativas para reduzir o aparecimento de efeitos adversos é a utilização de indicadores de atividade metabólica, ou seja, de variantes das enzimas biotransformadoras dos fármacos utilizados no tratamento e na prescrição de medicamentos.

O agente causador da tuberculose foi descoberto por Robert Koch em 1822. Inicialmente denominado bacilo de Koch, reconhecido como sendo uma micobactéria, o germe passou a ser chamado posteriormente *Mycobac-*

terium tuberculosis ^{6,7}. É um bacilo aeróbio obrigatório, explicando sua predileção por causar doenças em tecidos altamente oxigenados como o lóbulo superior do pulmão. Caracteriza-se ainda por ser um bacilo álcool-ácido-resistente (BAAR), facilmente morto por calor, secagem, luz solar e raios ultravioleta. É um parasita intracelular facultativo, com período de replicação lento, podendo variar de 16 a 20 horas e rápido desenvolvimento de mutantes resistentes aos fármacos. Caracteriza-se também por apresentar dormência metabólica, permanecendo no interior do macrófago em atividade metabólica bastante reduzida e sobrevivendo por anos no organismo humano ^{1,8}.

Transmissão

O *M. tuberculosis* é transmitido de um indivíduo a outro por aerossóis respiratórios, e o sítio inicial de infecção é o pulmão ⁸.

Geralmente a fonte de infecção é o paciente bacilífero, ainda não tratado ou em tratamento a menos de duas semanas, que contamina, em média, dez a quinze pessoas no período de um ano. São mais suscetíveis de contrair a doença indivíduos com menos de quinze anos de idade, os que vivem no mesmo domicílio do indivíduo bacilífero, os que apresentam desnutrição ou dependência de álcool, e os imunodeprimidos ¹. Uma pessoa contaminada é foco de transmissão a outras pessoas através do escarro, tosse, expectoração e espirros. A transmissão não ocorre através da água, comida, contato sexual ou mosquitos ⁹.

Os primeiros 12 meses após o contágio caracterizam a tuberculose primária, sintomática ou não. Após esse período, podem transcorrer meses ou anos sem qualquer manifestação de doença, até que bacilos disseminados voltem à atividade, caracterizando a tuberculose pós-primária. A infecção pode ainda ter forma disseminada ou miliar. Possibilita reativar-se em 10% de indivíduos imunocompetentes e em 8% de indivíduos HIV-positivos ¹.

A tuberculose primária é a doença em indivíduos que são infectados pela primeira vez. Costuma ser moderada e freqüentemente assintomática. Ocasionalmente, a doença primária evolui para a doença sistêmica, como a meningite tuberculosa, a tuberculose miliar ou ambos. Nestas situações a reação imune não se desenvolveu. A tuberculose secundária é causada, geralmente, pela ativação de microrganismos em estado de dormência presentes no organismo. Essa forma é a apresentação ma-

nifesta da tuberculose, uma doença crônica associada ao dano extensivo do tecido, que se não for tratada, frequentemente progride até a morte.

A tuberculose secundária é também conhecida como tuberculose de reinfecção ou tuberculose do adulto ⁶. Pode resultar de recrudescimento de uma infecção antiga ou por contágio atual com paciente bacilífero.

A tuberculose primária pode ter dois cursos. Em indivíduos saudáveis, as lesões curam-se espontaneamente e tornam-se fibróticas ou calcificadas. Essas lesões persistem, normalmente, por toda a vida e podem ser vistas anos depois em radiografias do tórax como nódulos radiopacos. A presença de calcificação na periferia dos pulmões com um ou mais nódulos hilares calcificados sugere infecção prévia por *M. tuberculosis*. Ao contrário dos indivíduos saudáveis, os indivíduos imunocomprometidos, como os com a infecção por HIV, não conseguem conter a infecção primária e os microorganismos podem invadir a circulação sanguínea. Os microrganismos transportados pelo sangue podem então se propagar e causar doenças em quase todos os órgãos do organismo.

Ou, podem, ainda, se disseminar e causar uma infecção potencialmente fatal conhecida como tuberculose miliar. Nessa doença, os tubérculos são encontrados em muitos órgãos, inclusive o fígado, o baço, os rins, o cérebro e as meninges.

Sinais e Sintomas

Os sinais e sintomas clínicos da tuberculose refletem o local da infecção, e a doença primária geralmente é restrita às vias aéreas superiores. A doença é de início insidiosa, e, tipicamente, os pacientes apresentam queixas inespecíficas de mal-estar, perda de peso, tosse e sudorese noturna. A produção de escarro pode ser escassa ou sanguinolenta e purulenta. A produção de escarro com hemoptise está associada à destruição tecidual, como por exemplo, doença cavitária.

O diagnóstico clínico é confirmado pela evidência radiográfica de doença pulmonar, teste cutâneo positivo e detecção laboratorial de micobactérias por microscopia ou crescimento em culturas. Em geral, um ou ambos os lobos superiores dos pulmões estão afetados em pacientes com doença ativa, caracterizando pneumonite ou formação de abscessos e cavitação ¹⁰.

Tratamento

Atualmente existe um arsenal terapêutico limitado para tratar a tuberculose. O tratamento adequado dos pacientes com combinações de fármacos durante períodos prolongados (seis a nove meses) leva a cura de 95 – 98% dos casos de tuberculose ^{11, 12, 13}.

O tratamento da tuberculose sofreu modificações ao longo dos anos. Durante séculos a tuberculose representou uma importante doença fatal ¹⁴. Foi a partir da década de 60 que houve um incremento no desenvolvimento de fármacos antituberculosos. Passando, a partir de então, a tuberculose a ser considerada uma doença facilmente curável. Entretanto, esses mesmos autores lembram que atualmente é comum a ocorrência de cepas resistentes a múltiplos fármacos, e que houve o surgimento de cepas com virulência aumentada. A tuberculose representa uma grande ameaça, matando cerca de dois milhões de pessoas por ano.

Classicamente, o tratamento da tuberculose compreende duas fases: a de ataque e a de manutenção. O primeiro e imediato objetivo a ser atingido pela farmacoterapia é ganhar o controle da infecção. Este é alcançado com a morte da grande população existente nas cavidades, sem permitir a sobrevivência de mutantes droga-resistentes. O uso de somente um fármaco ou a administração inapropriada de dois destes, que não negativam rapidamente o escarro, selecionam mutantes resistentes, acarretando falha no tratamento. A existência de bacilos dormentes nos macrófagos e nas lesões caseosas fechadas leva ao prolongamento da terapia, em fase de manutenção, para evitar a reativação da doença, que ocorre pelo crescimento dos bacilos droga-sensíveis, dormentes durante a terapia por tempo inadequado ¹⁵.

Desenvolvimento de Resistência

Um dos problemas mais importantes no tratamento da tuberculose consiste na resistência bacteriana. A principal razão para o desenvolvimento de resistência aos fármacos consiste na adesão precária do paciente ao tratamento ¹⁶. Além disso, características do hospedeiro como idade, estado nutricional, ingestão crônica abusiva de álcool, função hepática e imunidade são características que se relacionam aos resultados da terapêutica medicamentosa ¹.

Nos países pobres onde ocorre suprimento inadequado de drogas anti-tuberculose e fracos programas de controle da mesma, pode acontecer um ciclo vicioso de tratamento inadequado e a seleção de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a drogas. A tuberculose resisten-

te a drogas tem sido nos últimos 20 anos, um problema crescente em todo o mundo, sendo a tuberculose multi-droga-resistente (TB-MDR) definida como resistência pelo menos, à isoniazida e a rifampicina, incluindo ou não resistência a outras drogas¹⁷.

As micobactérias utilizam uma série de estratégias para desenvolver resistência a drogas. As principais são: diminuição da permeabilidade e aumento do efluxo da droga, degradação ou inativação das drogas através de enzimas e modificações no alvo da droga. Essas modificações podem ser adquiridas através de plasmídios ou em mutações cromossômicas. Todavia a resistência adquirida pelo *M. tuberculosis* é devido a mutações cromossômicas, sendo a resistência a múltiplas drogas refletida pelo acúmulo de várias mutações em vários genes independentes^{18, 19, 17}.

Os antibióticos são, em sua maioria, mais eficazes contra os microrganismos de crescimento rápido do que contra os de crescimento lento. Como as micobactérias são microrganismos de crescimento muito lento, mostram-se relativamente resistentes aos antibióticos. As células micobacterianas também podem estar num estado de dormência, tornando-se assim totalmente resistentes a muitas drogas. As micobactérias são notáveis pela sua capacidade de desenvolver resistência a qualquer fármaco isolado. São necessárias associações de drogas para superar esses obstáculos e impedir o aparecimento de resistência durante o tratamento¹³.

Farmacogenética e enzimas biotransformadoras

Em 1902, Garrod propôs que fármacos sofriam biotransformação da mesma maneira que os substratos endógenos e que defeitos nesta rota poderiam alterar sua concentração e ação²⁰. No entanto, as observações clínicas, de que características genéticas poderiam afetar o efeito de fármacos, começaram a ser documentadas somente nas décadas de 1940 a 1950 e deram início ao campo da farmacogenética.

Em seu sentido restrito, a farmacogenética pode ser relacionada às variações genéticas que alteram a habilidade do organismo no que diz respeito a absorver, transportar, biotransformar ou excretar drogas ou seus fármacos. Em termos mais amplos, a farmacogenética inclui qualquer variação geneticamente determinada em resposta a fármacos²¹.

A farmacogenética revela uma condição genética polimórfica ao detectar respostas muito diferentes aos mesmos fármacos. O fenômeno do polimorfismo está diretamente envolvido na farmacogenética. As consequências da variação farmacogenética nas enzimas po-

dem incluir (1) cinética e duração de ação de um fármaco específico alterado, (2) interações fármaco-fármaco como um resultado de cinética alterada e (3) reações adversas idiossincráticas aos fármacos²².

Recentemente foram descritos polimorfismos em enzimas que produzem um efeito muito mais amplo na resposta do organismo a muitos medicamentos diferentes. Muitos desses polimorfismos estão em genes que codificam proteínas envolvidas na biotransformação de um fármaco, enquanto outros estão em genes que codificam o alvo de um fármaco²³.

A biotransformação lenta da isoniziada é causada por um polimorfismo no gene da acetilação hepática. A exposição de um indivíduo possuindo um polimorfismo de enzima comum a um medicamento específico, produz um efeito farmacológico não previsto²³.

A farmacogenética engloba quatro principais aspectos que referem-se: (1) às variantes hereditárias de enzimas responsáveis pela biotransformação dos fármacos (exemplo: as variantes da acetiltransferase, envolvida na inativação da isoniziada, fármaco tuberculostático amplamente utilizado); (2) à resistência genética aos efeitos dos fármacos; (3) às doenças hereditárias que podem ser desencadeadas ou agravadas por determinadas substâncias; (4) às doenças hereditárias que modificam os efeitos dos fármacos^{24, 25}.

Estudar determinantes genéticos de boa ou má resposta a um tratamento farmacológico, implica em determinar diferenças interindividuais nos mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Os primeiros podem ser entendidos como diferenças gênicas das enzimas de biotransformação dos fármacos e, por sua vez o estudo de variantes funcionais dos genes que codificam os sítios envolvidos no mecanismo de ação dos fármacos, estão relacionados à farmacodinâmica do tratamento²⁶.

Sabe-se que 7% dos caucasianos são biotransformadores lentos, desta maneira, sendo propensos a acumular níveis elevados ou tóxicos dos fármacos administrados²⁶. Todavia, 10% dessa mesma população são metabolizadores ultra-rápidos o que ocasiona concentrações de fármacos inadequadas aos tratamentos. A pesquisa farmacogenética pode trazer benefícios no sentido em que seleciona os indivíduos de acordo com a sua susceptibilidade a um tratamento com um medicamento, uma classe de medicamentos ou até com a dose do medicamento utilizada²⁷. Conforme esses autores a pesquisa fármaco-metabólica poderá identificar novos biomarcadores de resposta individual aos tratamentos. A principal aplicação deste tipo de estudo é a adoção do

cuidado personalizado aos indivíduos, podendo desta maneira serem calculadas doses exatas que desencadeiem a resposta endógena necessária e diminuição dos efeitos indesejados de uma terapia.

A variação endógena do perfil biotransformador depende de múltiplos fatores como sexo, idade, etnia, dieta e doenças presentes²⁷. A heterogeneidade da população brasileira é importante na classificação de biotransformadores genéticos porque a maioria dos grupos farmacogenéticos pré-definidos não se aplica nesta população, visto que, a variedade de descendências no Brasil deriva da época de colonização e povoamento que trouxe ao país diversos grupos populacionais²⁸.

Um resultado primário de todos os perfis que estão associados com resposta a fármacos está confirmando se essas variantes afetarão o controle clínico de pacientes e, se assim for, até que ponto. O perfil de uma resposta a fármaco pode ser importante se: (1) o fármaco é amplamente usado na prática clínica e a resposta a ele é clinicamente importante; (2) os efeitos tóxicos e terapêuticos do fármaco são difíceis de avaliar e titular clinicamente; (3) os efeitos adversos são difíceis de prever com as informações existentes e (4) um perfil fornece resultados facilmente interpretáveis com poucos resultados falso-negativos ou falso-positivos²³.

A aplicação da farmacogenética na clínica refere-se às diferentes respostas aos fármacos de acordo com a variação genética dos indivíduos. Para determinar a aplicabilidade dos marcadores genéticos em tratamentos, estudos que determinam a resposta medicamentosa de acordo com o tipo de biotransformadores vêm sendo conduzidas em todo o mundo²¹.

Entende-se que a determinação de variantes genéticas é de fundamental importância no tratamento da tuberculose, visto que, desta maneira poderiam ser feitos ajustes de doses terapêuticas eficazes e com menos efeitos adversos à profilaxia usual. Há muitos fármacos que são acetilados pela enzima N-acetiltransferase no fígado, entre elas: a isoniazida. No caso da isoniazida (fármaco tuberculostático), tal enzima transforma-a em acetilisoniazida, forma não ativa e de fácil excreção renal²⁵. A ação da N-acetiltransferase 2 (NAT2) é uma etapa limitante na eliminação da isoniazida do organismo²⁹.

A concentração de isoniazida no plasma seis horas após sua administração, ou a dosagem do fármaco livre excretado na urina durante 24 horas seguintes à sua ingestão, mostra uma distribuição bimodal típica, que permite separar os indivíduos em dois grupos: o dos inativadores rápidos da isoniazida (fenótipo dominante) e o dos

inativadores lentos, sendo estes homocigotos para um gene autossômico recessivo. Um polimorfismo no gene que codifica a NAT2 resulta em três genótipos possíveis, biotransformadores rápidos, intermediários e lentos³⁰. Estudos de DNA revelaram que, em humanos, existem três genes relacionados com a atividade da N-acetil-transferase: o pseudogene NATP, que não se expressa, o gene NAT1, que não mostra diferenças individuais em sua atividade, e o gene NAT2, responsável pela variação polimórfica observada^{24, 25}.

Nos acetiladores lentos, a droga acumula-se no sangue, a excreção urinária de acetilisoniazida é pequena e instala-se uma polineurite (inflamação nervosa, que causa fraqueza e dores musculares nos membros, perda dos reflexos dos joelhos e tornozelos, perturbações sensoriais, podendo acompanhar-se de sudorese intensa, rubor e perturbações mentais) que pode ser evitada com o uso de piridoxina (vitamina B) associada ao tratamento^{25, 22}.

Os inativadores rápidos, nem sempre têm uma boa resposta terapêutica, estando também sujeitos a hepatotoxicidade, uma vez que a isoniazida acetilada é mais prejudicial ao organismo do que a não-acetilada²⁵.

Erros inatos em diferentes alelos no locus NAT2 são responsáveis pelo tradicional polimorfismo acetilador. A expressão fenotípica de NAT2 pode ser influenciada pela AIDS/SIDA. Os pacientes HIV-positivos, mas sem doença espontânea mostraram a taxa esperada de acetiladores rápidos e lentos; porém pacientes com AIDS/SIDA são predominantemente acetiladores lentos²².

Está claro que os fenótipos de inativação lenta e rápida são primariamente devidos a diferenças alélicas em um gene de N-acetiltransferase (NAT2) que está mapeado no cromossomo 8²¹.

Em crianças, demonstrou-se que, com uma dose de 10mg/kg de isoniazida, os metabolizadores lentos apresentaram uma exposição total ao fármaco três vezes maior do que os metabolizadores rápidos³¹. Para um tratamento farmacológico efetivo e seguro, é necessário que o fármaco esteja presente nos sítios alvo, na dose correta e pelo período de tempo correto. Dessa forma, doses subterapêuticas, o que pode ser ocasionado pelos biotransformadores rápidos (eliminação mais rápida do fármaco) ou doses tóxicas, o que pode ser ocasionado por biotransformadores lentos (acúmulo do fármaco no organismo) podem comprometer a eficácia da terapêutica. Portanto, a aplicação clínica da farmacogenética pode contribuir muito para melhorar a eficácia e segurança farmacológica de alguns fármacos, pois pode auxiliar na predição de grupos de indivíduos com maior

risco de desenvolvimento de efeitos adversos (acúmulo de altas doses do fármaco) e de grupos de indivíduos com maior ineficácia (níveis subterapêuticos). A partir de variações genéticas bem estabelecidas, seria possível fazer ajustes de doses para grupos específicos de pacientes de acordo com seus genótipos.

O papel do polimorfismo do gene NAT2 sobre a atividade da enzima, assim como o efeito da atividade da enzima sobre os níveis de isoniazida já estão bem estabelecidos, no entanto, ainda não é aplicada à clínica as informações farmacogenéticas da NAT2 no ajuste de dose de isoniazida, provavelmente por esta ser uma doença em populações carentes e por isso não atrair o interesse capitalista. Já está sendo discutindo a possível aplicabilidade da farmacogenética clínica em doenças negligenciadas, como a tuberculose, em países de terceiro mundo ^{32,30}.

Referências bibliográficas:

1. Wannmacher L. Antituberculosos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004: 411-418
2. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. et al. Robbins e Cotran Patologia : bases patológicas das doenças. 7. ed Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
3. Ministério da saúde – Secretaria de vigilância em saúde. Vigilância epidemiológica. 2006.
4. Bollela VR, Sato, DN, Fonseca, BAL. Problemas na padronização da reação em cadeia da polimerase para diagnóstico da tuberculose pulmonar. Rev Saúde Publ 1999; 33: 281-286.
5. Oliveira HB, Filho DC, Moreira. Abandono de tratamento e recidiva da tuberculose: aspectos de episódios prévios. Campinas, São Paulo, 1993-1994. Rev Saúde Publ 2000; 34: 437-443.
6. Tarantino AB. Doenças pulmonares. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
7. Bethelam N. Pneumologia. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000.
8. Levinson W, Jawetz E. Micobactérias. In: Microbiologia médica e imunologia. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005: 154-158.
9. Harries A, Maher D, Draham S. TB/ HIV. A clinical manual. 2 ed. World Health Organization, Who publication, 2004.
10. Murray PR., Kabayashi GS, Rosenthal KS. et al. Microbiologia médica. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
11. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP. et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Jama, v. 283, 2000; 15: 1445-1450.
12. Rosseti MLR, Valim ARM, Silva MSN. et al. Tuberculose resistente: revisão molecular. Rev Saúde Publ 2002; 36: 525-532,
13. Chambers HF. Fármacos antimicobacterianos. In: Katzung BG. Farmacologia básica e clínica. 9 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006: 654-660.
14. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. et al. Agentes antimicobacterianos. In: Farmacologia. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004: 737-740.
15. Filho AC, Dalcomo M, Medeiros EAS. Tuberculose. In: Prado FC, Walle JR, Ramos JA. Atualização terapêutica: manual prático de diagnóstico e tratamento. 21 ed. Rio de Janeiro: Artes Médicas, 2003: 261-273.
16. Jr WAP. Antimicrobianos (continuação): fármacos utilizados na quimioterapia da tuberculose, da doença causada pelo complexo Mycobacterium avium e da lepra. In: Goodman LS, Gilman A. As bases farmacológicas da terapêutica. 10 ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1996: 955-965.
17. Cunha FA, Frota CC. Aspectos de epidemiológicos, terapêuticos farmacoeconômicos e microbiológicos da tuberculose multidroga-resistente. Rev Bras Med 2006; 3: 118-122.
18. Zhang Y, Allen B, Young D. et al. The catalase peroxidase gene and isoniazid resistance of M. Tuberculosis. Nature 2001; 385: 591-593.
19. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multi-drog resistant tuberculosis in europe: a systematic review. Thorax 2005; 61(2): 158-163.
20. Fiegenbaum M, Hutz MH. Farmacogenômica. MIR, L. (ed). Genômica. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.
21. Thompson & Thompson. Doenças farmacogenéticas. In: Genética médica. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002: 219-221.
22. Remington JP. A ciência e a prática da farmácia. 20. ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
23. Jorde LB, Carey JC, Bamschad MJ. et al. Genética médica. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
24. Pessoa OF, Otto PA, Otto PG. Farmacogenética. In: Genética clínica. 2 ed. Rio de Janeiro: Edições Francisco Alves, 1997: 75-79.
25. Borges – Osório MR, Robinson, WM. Farmacoge-

- nética e ecogenética. In: Genética humana. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2002: 237-245.
26. Lima IVM, Sougey EB, Filho HPV. Farmacogenética do tratamento da depressão: busca de marcadores moleculares de boa resposta aos antidepressivos. *Rev Psiq Clin* 2004; 31 (1): 40-43.
 27. Clayton TA, Lindon JC, Cloarec O. et al. Pharmacomethabonomic phenotyping and personalized drug treatment. *Nature* 2006; 440 (20): 1073-1077.
 28. Reis M, Santoro A, Kurtz GS. Thiopurine methyltransferase phenotypes and genotypes in Brazilians. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 371-373.
 29. Rushmore TH, Kong AN. Pharmacogenomics, regulation and signaling pathways of phase I and II drug metabolizing enzymes. *Current drugs Metabolizing*, 2002; 3: 481-490.
 30. Cranswick N, Mulholland K. Isoniazid treatment of children: can genetics help guide treatment archives of disease children, *Pharmacokinetics* 2005; 90: 551-553.
 31. Schaaf HS, Parkin DP, Seifart HI. Isoniazid pharmacogenetics in children treated for respiratory tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005; 90: 614-618.
 32. Pang, T. Impact of pharmacogenomics on neglected diseases of the developing world. *American Journal Pharmacogenomics*, 2003; 3: 393-398.

Endereço para correspondência:

Vanessa Moraes de Andrade
Laboratório de Imunologia e Mutagenese – LABIM,
Universidade do Extremo Sul Catarinense, 88806-000
Criciúma, SC, Brazil
vma@unesc.net