



Papel do polimorfismo rs4073 do gene *IL8* na toxicidade do sistema nervoso central em pacientes em tratamento para tuberculose multirresistente

Ibrahim Mohammed Badamasi¹, Muktar Muhammad¹, Aishat Ahmad Umar¹, Umm-ayman Misbahu Madugu¹, Muktar Ahmed Gadanya², Isa Abubakar Aliyu³, Imam Malik Kabir³, Ibrahim Aliyu Umar⁴, Ochigbo Johnson⁵, Johnson Stanslas⁶

1. Pharmacogenomic Unit, Department of Human Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences – FBMS – College of Medicine, Bayero University, Kano, Kano, Nigeria.
2. Department of Community Medicine, Faculty of Clinical Sciences, Bayero University, Kano, Kano, Nigeria.
3. Department of Medical Laboratory Science, Faculty of Allied Health Sciences – FAHS – Bayero University, Kano, Kano, Nigeria.
4. Kano State TB and Leprosy Control Program, Kano State Ministry of Health, Kano, Nigeria.
5. Kano State Infectious Disease Hospital, Kano State Ministry of Health, Kano, Nigeria.
6. Pharmacotherapeutics Lab, Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Putra Malaysia, Serdang, Malaysia.

Recebido: 5 setembro 2023.
Aprovado: 1 novembro 2023.

Trabalho realizado no Kano State Infectious Disease Hospital, Kano State Ministry of Health, Kano, Nigeria.

INTRODUÇÃO

A doença tuberculosa é muito comum em países pobres com elevada população de indivíduos infectados pelo HIV e/ou subnutridos. A Nigéria é um dos países com maior carga de tuberculose, com prevalência de 830.000 casos.^(1,2) Um programa deficiente de controle da infecção tuberculosa é caracterizado por taxas baixas (abaixo do esperado) de diagnóstico da doença e tratamento insuficiente ou inadequado da tuberculose diagnosticada, o que resulta em falha do tratamento,⁽¹⁾ que pode ser atribuída à má adesão ao tratamento ou à falta de medicamentos eficazes disponíveis nos sistemas nacionais de saúde.⁽³⁾ A falha do tratamento é mais evidente em pacientes com diagnóstico de tuberculose multirresistente (TBMR). Aproximadamente 45% de todos os casos tratados não conseguem alcançar um desfecho positivo, e esse desfecho do tratamento tem um papel

enorme na persistência da doença tuberculosa.⁽⁴⁾ Outro fator muito importante que contribui para a má adesão ao tratamento e a falha do tratamento são as reações adversas a medicamentos (RAM) comumente associadas ao tratamento da tuberculose. É importante observar que existem muitas possíveis RAM, tais como hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e nefrotoxicidade, que poderiam de fato ser detectadas por meio de testes incorporados a um protocolo holístico de manejo da tuberculose. Testes rotineiros de enzimas hepáticas, a avaliação de biomarcadores de função renal e a ecocardiografia podem ser incorporados ao protocolo de manejo da tuberculose de modo a permitir a detecção precoce. Um número considerável de pacientes expressa frustração com seus medicamentos antituberculosos e param de tomá-los bem antes de qualquer achado objetivo que sugira a presença de toxicidade.⁽⁵⁾ Assim, um preditor precoce

RESUMO

Objetivo: Determinar o papel do polimorfismo rs4073 do gene *IL8* na previsão do risco de toxicidade do sistema nervoso central (SNC) em pacientes em tratamento farmacológico padrão para tuberculose multirresistente (TBMR). **Métodos:** Amostras de sangue de uma coorte de 85 pacientes com TBMR que assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e que estavam recebendo tratamento com medicamentos antituberculosos de segunda linha foram amplificadas para o gene *IL8* (rs4073) e genotipadas. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente quanto a evidências de toxicidade do tratamento e categorizados de acordo com os achados. Foram avaliadas as associações brutas e ajustadas. **Resultados:** As principais queixas enquadraram-se nas seguintes categorias: toxicidade do SNC; toxicidade gastrointestinal; toxicidade cutânea; e toxicidade ocular e ototoxicidade. Sintomas de toxicidade gastrointestinal foram relatados por 59% dos pacientes, e sintomas de toxicidade do SNC foram relatados por 42,7%. Foram identificados os seguintes genótipos de *IL8* (rs4073): AA, em 64 dos participantes; AT, em 7; TT, em 11. Houve associação significativa entre o modelo dominante de herança e toxicidade do SNC no modelo bruto ($p = 0,024$; OR = 3,57; IC95%: 1,18-10,76) e no ajustado ($p = 0,031$; OR = 3,92; IC95%: 1,13-13,58). O genótipo AT+TT do gene *IL8* (rs4073) apresentou risco 3,92 vezes maior de toxicidade do SNC que o genótipo AA. **Conclusões:** O genótipo AT+TT tende a se associar a um maior risco de características clínicas adversas durante o tratamento da TBMR.

Descritores: Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Imunidade; Farmacogenética; Reação em cadeia da polimerase; Risco.

Endereço para correspondência:

Ibrahim Mohammed Badamasi. Pharmacogenomic Unit, Department of Human Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences – FBMS – College of Medicine, Bayero University, Kano, Kano State, Kano, Nigeria.
Tel.: 08037024135. E-mail: bimohammed.ana@buk.edu.ng
Johnson Stanslas. Pharmacotherapeutics Lab, Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Putra Malaysia, Serdang, Malaysia.
Tel.: +60 122670497. E-mail: jstanslas@yahoo.co.uk

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do *Nigerian Tertiary Education Trust Fund* (Fundo Fiduciário de Ensino Superior da Nigéria).

de RAM seria a identificação de sintomas clínicos que anunciem a manifestação de uma RAM devastadora.

A neurotoxicidade, que pode ser central ou periférica, manifesta-se inicialmente através de uma série de características clínicas muito variadas, incluindo dor de cabeça, visão turva, tremores, tontura, zumbido nos ouvidos e má coordenação.⁽⁶⁻⁹⁾ Outras manifestações graves e altamente mórbidas de neurotoxicidade incluem convulsões, perda de visão, ataxia, psicose, mioclonia e delírio.

Aumento da transpiração, erupções cutâneas, pele seca e coceira são características iniciais comuns da toxicidade cutânea de medicamentos antituberculosos, ao passo que a síndrome de Stevens-Johnson pode levar à morte.⁽¹⁰⁾ Medicamentos antituberculosos podem causar visão turva reversível e, em casos graves, deficiência visual permanente.^(11,12)

Há uma diferença clara entre os pacientes quanto à ocorrência de RAM. Alguns dos fatores de risco de RAM são bem conhecidos, ao passo que outros ainda não foram identificados.⁽¹³⁾ Além de estabelecer um diagnóstico preciso de tuberculose, identificar fatores de risco de diferenças individuais quanto a RAM em pacientes em tratamento para tuberculose é muito importante para evitar iatrogenia medicamentosa em pacientes suscetíveis.

Polimorfismos em genes metabolizadores de medicamentos, tais como *NAT2*, *GSTM1*, *GSTT1* e *CYP2E1*, têm sido implicados na variabilidade consideravelmente complexa dos níveis de medicamentos antituberculosos e seus efeitos, incluindo RAM.^(13,14) Sabe-se bem que fatores ambientais podem modificar os efeitos dessas variações farmacogenéticas no metabolismo dos medicamentos antituberculosos.⁽¹³⁾ Vários estudos farmacogenéticos investigaram o papel de polimorfismos genéticos de citocinas pró-inflamatórias como TNF, IL-6 e IL-8 em desfechos do tratamento antituberculose de primeira linha, tais como RAM.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Também já está bem estabelecido que o genoma humano apresenta uma série de variantes genéticas comuns que estão em desequilíbrio de ligação e que são herdáveis, sendo herdadas em unísono juntamente com todas as variantes genéticas ainda não identificadas responsáveis pelos fenótipos clínicos (doença/desfecho do tratamento — eficácia ou RAM).⁽¹⁷⁾ Assim, existe a possibilidade de que os *loci* gênicos das enzimas metabolizadoras de medicamentos sabidamente associados a medicamentos antituberculosos estejam ligados aos *loci* gênicos de citocinas pró-inflamatórias.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ O presente estudo foi motivado pela escassez de estudos farmacogenômicos nos quais se avaliem as reações adversas a medicamentos antituberculosos de segunda linha, que são mais tóxicos por natureza, especialmente no tocante à neurotoxicidade, que não é monitorada por testes sorológicos periódicos no manejo da tuberculose. Além disso, o quadro de ação global atual da OMS para a pesquisa da tuberculose incentiva a pesquisa e as inovações voltadas para os pacientes em nível nacional, especialmente em países de baixa e média renda.^(3,18)

MÉTODOS

Local e desenho do estudo

O desenho do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde do Estado de Kano, na Nigéria (NHREC/17/03/2018). Foram recrutados pacientes com tuberculose que estavam recebendo tratamento para TBMR no hospital ou na comunidade na cidade de Kano, na Nigéria. O estudo avaliou as associações entre polimorfismos de nucleotídeo único e fenótipos clínicos de toxicidade após o tratamento da TBMR com antituberculosos de segunda linha. A toxicidade clínica foi avaliada por meio do *Patient-Rated Inventory of Side Effects* (Inventário de Efeitos Colaterais Avaliados pelo Paciente) e incluiu sintomas gastrointestinais como náusea, vômito, constipação, diarreia, dor abdominal e perda de apetite, e sintomas do sistema nervoso central (SNC) como tontura, sonolência, dor de cabeça, má coordenação, inquietação e tremores.

Foi incluída neste estudo uma coorte de 85 pacientes que haviam recebido diagnóstico de TBMR e que estavam em tratamento para a doença. O esquema terapêutico para TBMR em nossa clínica incluiu levofloxacina, bedaquilina, etionamida, cicloserina, delamanida, pirazinamida, meropenem, linezolida e moxifloxacina. Os pacientes receberam as doses recomendadas pela OMS, sempre de acordo com o peso e/ou IMC.⁽²⁰⁾ Todos os pacientes foram diagnosticados em um centro de tuberculose por um médico treinado, que aplicou os critérios diagnósticos recomendados pela OMS. A definição de TBMR foi um resultado positivo no ensaio Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA). Os critérios de inclusão foram os seguintes: evidências laboratoriais e/ou genéticas de TBMR no início da terapia; evidências de adesão ideal e conclusão do tratamento com medicamentos antituberculosos de segunda linha; não apresentar imunodeficiência ou outras doenças; e estar na faixa etária de 18 a 80 anos. Os critérios de exclusão foram os seguintes: estar muito doente e não ser capaz de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido; não apresentar nenhuma evidência documentada de diagnóstico de TBMR; estar recebendo tratamento com medicamentos antituberculosos de primeira linha; não apresentar nenhuma evidência documentada de adesão ao tratamento; estar grávida; ter hepatite; e ter optado por não assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Após o término do tratamento, foram coletados dos participantes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido 5 mL de sangue venoso periférico por meio de uma seringa de 5 mL equipada com uma agulha de 18 G de calibre e de tamanho apropriado. O sangue foi anticoagulado com EDTA a 0,5% (pH = 8,0) em um tubo de EDTA. O DNA genômico foi extraído por meio de um kit de extração de DNA genômico de sangue total (QIAGEN, Hilden, Alemanha) em conformidade com as instruções do fabricante, com uma quantidade apropriada de etanol para biologia molecular (Sigma-Aldrich, Burlington, MA, EUA), sendo armazenado a -20°C para uso posterior.

Os genótipos de *IL8* (rs4073) foram amplificados por meio do iniciador direto (*forward primer*) apropriado: 5'-ATCTTGTTCTAACACCTGCCACTC-3' e do iniciador reverso (*reverse primer*) 5'-TAAAATACTGAAGCTCCACAATTTGG-3' na mistura de reação. A mistura de reação foi preparada para um volume total de 25 µL contendo 12,5 µL de DreamTaq Green PCR Master Mix (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA), 5 µL de DNA molde, 1 µL de *upstream primer*, 1 µL de *downstream primer* e 5,5 µL de água livre de RNase. As condições de ciclagem da PCR consistiram em uma etapa inicial de desnaturação a 94°C durante 5 min, seguida de 35 ciclos a 94°C durante 50 s, 61°C durante 60 s e 72°C durante 55 s, seguidos de uma etapa final de extensão a 72°C durante 5 min. O produto da PCR foi digerido com a enzima de restrição MfeI (Thermo Fisher Scientific) a 37°C durante 2 h e desativado a 80°C durante 20 min. O produto digerido da PCR foi analisado por eletroforese em gel de agarose a 2%, em solução tampão Tris-acetato-EDTA ultrapura, visualizado sob iluminação ultravioleta, escaneado e fotografado.⁽²¹⁾

Cálculo do tamanho da amostra

Para o presente estudo, o tamanho da amostra foi calculado para obter um poder de 80% e um nível de significância de 5% para identificar uma diferença de OR de pelo menos duas vezes (OR = 2) na distribuição de genótipos para TBMR, cuja prevalência é de 32% na Nigéria.⁽²²⁾ As estimativas da literatura foram inseridas na fórmula de Schlesselman para o cálculo do tamanho da amostra:

$$M = m/Pe$$

em que $m = (((Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}) (P^*(1-P^*))^{1/2})^2 / (P^*-0.5)^2)$; $P^* = OR/(1 + OR)$; Pe (probabilidade de exposição-par discordante) = $(p_1(1-p_0) + p_0(1-p_1))$; p_1 (proporção de indivíduos expostos desenvolvendo caso) = $p_0 (OR)/1 + p_0 (OR-1)$; e p_0 = taxa de exposição entre controles em populações.

O tamanho amostral estimado para casos e controles foi de 30 cada, num total de 60 ($m = 14,495$; $Pe = 0,118$; $P^* = 0,667$; $p_1 = 0,485$; $M = 30$).

RESULTADOS

As características sociodemográficas dos participantes do estudo estão descritas na Tabela 1. Os participantes do estudo eram em sua maioria pobres ($n = 74$; 87,06%), embora ganhassem alguma renda através do trabalho ($n = 77$; 90,59%). A média de idade dos participantes foi de $31,88 \pm 11,51$ anos. A maioria pertencia ao grupo étnico hauçá, era muçulmana (islamismo), estava empregada e era oriunda de famílias de baixa renda (Tabela 1).

No tocante às características clínicas dos participantes do estudo, mais de 22,5% apresentavam história de tuberculose/TBMR, história de tratamento de tuberculose e/ou história familiar de tuberculose. Como se pode observar na Tabela 2, os participantes do estudo relataram os seguintes sintomas relacionados

ao tratamento da TBMR: sintomas gastrointestinais, sintomas do sono, sintomas do SNC, sintomas cutâneos, sintomas cardiovasculares e sintomas do trato urinário. Os sintomas do SNC incluíram os seguintes: dor de cabeça (em 9,8%), tremores (em 14,6%), má coordenação (em 2,4%) e tontura (em 11%). Os sintomas gastrointestinais incluíram os seguintes: vômito/náusea (em 30,1%), diarreia (em 7,2%) e constipação (em 2,4%). Visão turva e zumbido nos ouvidos também foram relatados (por 7,2% e 13,3%, respectivamente).

No tocante aos genótipos de *IL8* (rs4073), foram identificados os seguintes: AA (homozigoto selvagem), em 64 dos participantes do estudo; AT (heterozigoto selvagem), em 7; e TT (homozigoto), em 11 (Tabela 3). Nenhum dos genótipos de *IL8* (rs4073) apresentou relação significativa com fenótipos de RAM, à exceção do fenótipo de toxicidade do SNC. A Tabela 3 mostra a distribuição dos genótipos de *IL8* (rs4073), de acordo com o modelo de herança e o fenótipo de toxicidade do SNC.

Houve associação significativa entre o modelo dominante de herança e a variável dependente binária (presença ou ausência de RAM envolvendo o SNC) no modelo bruto ($p = 0,024$; $OR = 3,57$; $IC95\%: 1,18-10,76$) e no ajustado ($p = 0,031$; $OR = 3,92$; $IC95\%: 1,13-13,58$; Tabela 3). O genótipo AT+TT do gene *IL8* (rs4073) apresentou risco 3,92 vezes maior de toxicidade do SNC que o genótipo AA.

DISCUSSÃO

Em nossa amostra de pacientes com TBMR, havia mais homens que mulheres ($n = 58$ vs. $n = 28$), e o número de participantes casados e não casados foi o mesmo ($n = 41$ para ambos). As características religiosas e étnicas dos participantes do estudo foram consistentes com as predominantemente observadas na população do estado de Kano, na Nigéria. O predomínio de indivíduos de baixa renda e escolaridade fundamental em nossa amostra de pacientes com TBMR foi semelhante ao que se observa em outras áreas onde a tuberculose é endêmica. Houve associação significativa entre o modelo dominante de herança dos genótipos de *IL8* (rs4073) e a toxicidade do SNC. A presença do alelo T (no genótipo AT+TT) aumentou significativamente o risco de toxicidade do SNC (em 3,92 vezes).

Pelo que sabemos, a relação observada no presente estudo entre genótipos de *IL8* (rs4073) e toxicidade do SNC é um achado novo. Embora estudos anteriores tenham avaliado a relação entre *IL8* (rs4073) e fenótipos da doença tuberculosa, nenhum estudo avaliou a relação entre *IL8* (rs4073) e fenótipos de RAM relacionadas ao tratamento. Há relatos de que existe relação entre *IL8* (rs4073) e outras doenças, incluindo câncer de mama e doença autoimune da tireoide.^(23,24) Nos estudos supracitados,^(23,24) o risco de câncer de mama ou doença autoimune da tireoide foi maior com o genótipo TT do que com o genótipo AA. Em outro estudo,⁽²⁵⁾ o polimorfismo rs4073 do gene

Tabela 1. Características sociodemográficas dos participantes do estudo.

Característica	Pacientes com TBMR recebendo tratamento (N = 82)
Idade	31,88 ± 11,51
Sexo (M/F)	54/28
Estado civil (Nunca casou./Já foi casado.)	41/41
Etnia (hauçá/iorubá/ibo/outras)	79/0/1/2
Religião (islamismo/cristianismo)	78/4
Situação de trabalho (Recebe renda./É dependente.)	67/15
Renda familiar (baixa/alta)	74/8
Escolaridade (fundamental/avançada)	66/16
História familiar de tuberculose (não/sim)	62/18
História de tuberculose (não/sim)	59/23
História de tratamento de tuberculose (não/sim)	72/10

TBMR: tuberculose multirresistente.

Tabela 2. Reações adversas a medicamentos comumente relatadas por pacientes em tratamento para tuberculose multirresistente no estado de Kano, na Nigéria.

Toxicidade	Sintoma	N (%)	Com RAM, n	Sem RAM, n
Gastrointestinal	Náusea/vômito	25 (30,1%)	50	33
	Diarreia	6 (7,2%)		
	Constipação	2 (2,4%)		
	Boca seca	17 (20,5%)		
Olhos e ouvidos	Visão turva	6 (7,2%)	17	66
	Zumbido nos ouvidos	11 (13,3%)		
Sistema nervoso central	Dor de cabeça	8 (9,8%)	35	47
	Tremores	12 (14,6%)		
	Má coordenação	2 (2,4%)		
	Tontura	11 (11,0%)		
Pele	Aumento da transpiração	2 (2,4%)	31	52
	Pele seca	10 (12,0%)		
	Erupção	9 (10,8%)		
	Coceira	10 (12,0%)		

RAM: reações adversas a medicamentos; N: amostra total; e n: amostra em cada categoria.

Tabela 3. Avaliação estatística da relação entre genótipos do polimorfismo rs4073 do gene *IL8* (A>T) em diferentes modelos de herança e fenótipos de toxicidade.

		RAM no SNC	Sem RAM no SNC	Estimativa bruta	Estimativa ajustada
Modelo codominante	TT ^a	7	4	-	-
	AA	23	41	p = 0,094; OR = 0,321 (IC95%: 0,085-1,212); R ² _N = 0,088	p* = 0,070; OR = 0,26 (IC95%: 0,06-1,11); R ² _N = 0,230
	AT	5	2	p = 0,733; OR = 1,429 (IC95%: 0,184-11,085); R ² _N = 0,088	p = 0,959; OR = 1,063 (IC95%: 0,106-10,632); R ² _N = 0,230
Modelo sobredominante	AT	5	2	p* = 0,128; OR = 3,750 (IC95%: 0,683-20,602); R ² _N = 0,042	p* = 0,240; OR = 3,24 (IC95%: 0,455-23,04); R ² _N = 0,178
	AA+TT ^a	30	45		
Modelo dominante	AA ^a	23	41	p = 0,024; OR = 3,57 (IC95%: 1,18-10,76); R ² _N = 0,086	p* = 0,031; OR = 3,92 (IC95%: 1,13-13,58); R ² _N = 0,230
	AT+TT	12	6		
Modelo recessivo	AA+AT ^a	28	43	p = 0,141; OR = 2,687 (IC95%: 0,720-10,035); R ² _N = 0,036	p* = 0,097; OR = 3,350 (IC95%: 0,81-13,94); R ² _N = 0,200
	TT	7	4		

SNC: sistema nervoso central; RAM: reações adversas a medicamentos; e R²_N: R² de Nagelkerke. Observação: Idade, sexo, etnia, estado civil, escolaridade, renda familiar e tipo de trabalho foram as covariáveis usadas para as estimativas ajustadas. ^aCategoria de referência. *Estatisticamente significativa.

IL8 foi avaliado em seus modelos dominante, recessivo e alélico, e apresentou relação com risco de doença tuberculosa pulmonar. Assim, o papel do genótipo TT é semelhante em nosso estudo e outros estudos da literatura no tocante a sua tendência de associação a um maior risco de características clínicas adversas, não obstante a diferença quanto às características clínicas avaliadas; os estudos supracitados avaliaram câncer de mama, tuberculose e doença autoimune da tireoide, ao passo que nosso estudo avaliou sintomas de toxicidade do SNC. Ainda não se elucidou o mecanismo exato pelo qual esse polimorfismo influencia o surgimento de doenças como câncer de mama, tuberculose e doença autoimune da tireoide. Compreensivelmente, também ainda não se estabeleceu o papel dos genótipos na toxicidade dos medicamentos antituberculosos de segunda linha. No entanto, o mecanismo pelo qual as citocinas contribuem para a toxicidade em qualquer órgão pode ser semelhante aos mecanismos de hepatotoxicidade. A hepatotoxicidade é o mais estudado mecanismo de toxicidade de antituberculosos, e os mecanismos identificados de hepatotoxicidade podem ser semelhantes aos de outras toxicidades. Ela provém diretamente dos metabólitos dos medicamentos ou indiretamente da mediação imunológica.⁽²⁶⁾ Assim, o delicado equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias desempenha um papel vital na progressão da lesão tecidual imunomediada. Os mecanismos anti-inflamatórios no fígado suprimem a ação e produção de fatores pró-inflamatórios como TNF- α , IFN- γ , IL-1 e IL-8, limitando assim a progressão da hepatotoxicidade.⁽²⁷⁾ Na mesma linha, o papel anti-inflamatório da IL-8, que é abundantemente secretada por neutrófilos, células apresentadoras de antígenos como oligodendrócitos, e células de Schwann, poderia supostamente estar subjacente a seu papel na toxicidade do SNC e outros tecidos. Além disso, as ações da região promotora proximal do gene *IL8* (rs4073) que modula o nível transcricional de suas proteínas codificadas por (quatro) éxons intercalados a três regiões de introns talvez possam explicar seu papel na variabilidade interindividual atribuível a seus diferentes genótipos no sítio polimórfico.⁽²⁸⁾ Essa explicação putativa parece muito plausível e está de acordo com a conclusão do presente estudo, isto é, a de que o genótipo AT+TT aumenta o risco de toxicidade do SNC. Não obstante,

uma avaliação mecanicista completa deve ser realizada para fins de validação.

Uma das limitações do presente estudo foi o fato de que não avaliamos a associação entre os sintomas de toxicidade do SNC e os genótipos das diferentes enzimas metabolizadoras de medicamentos. Estudos futuros nos quais se avalie a relação de genótipos de enzimas metabolizadoras de medicamentos e *IL8* (rs4073) com sintomas de toxicidade poderiam identificar a presença ou ausência de desequilíbrio de ligação nesses *loci* gênicos.

Em suma, este estudo demonstrou que existe relação entre o polimorfismo rs4073 do gene *IL8* e sintomas de toxicidade do SNC em pacientes com TBMR em tratamento com medicamentos de segunda linha padrão. Essa relação precisa ser confirmada por estudos controlados.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao Ministério da Saúde do Estado de Kano e ao Conselho de Administração dos Hospitais do Estado de Kano a permissão para realizar este estudo. Gostaríamos de agradecer também às seguintes pessoas sua contribuição para este estudo: Dr. Imam Wada Bello, Enfermeira-Chefe Hajia Zulai Sulaiman Tukur, Mal Aminu Tukur, Dr. Ibrahim Aliyu Umar e Aishat Ahmad Umar do Centro de Doenças Infecciosas da *Bayero University Kano*; e Dr. Ibrahim Sulaiman, Dr. Muktar Muhammad e Mahmud Muhammad Rabiu. Finalmente, gostaríamos de agradecer à Diretoria de Inovação e Parceria em Pesquisa a coordenação do financiamento.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

IBM, IAA, MAG, IAU e JS elaboraram o conceito do estudo. AUA, U-AMM, MM, OJ, I-MK, IBM e IAU participaram da coleta de dados. AUA, U-AMM, I-MK e IBM participaram da genotipagem. AUA, U-AMM, I-MK, IBM, JS e MAG participaram da análise dos dados. Todos os autores revisaram o manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Harshavardhan S, Vijayakumar KK, Sounderrajan V, Ramasamy P, Rajadas SE. Basics of tuberculosis disease and principles of treatment and their effects. In: Rajan M, editor. *A Mechanistic Approach to Medicines for Tuberculosis Nanotherapy*. London: Academic Press; 2021. p. 1-29. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819985-5.00011-5>
- Dinic L, Akande P, Idigbe EO, Ani A, Onwujekwe D, Agbaji O, et al. Genetic determinants of drug-resistant tuberculosis among HIV-infected patients in Nigeria. *J Clin Microbiol*. 2012;50(9):2905-2909. <https://doi.org/10.1128/JCM.00982-12>
- Gonzalez Y, Guzmán-Beltrán S, Carreto-Binaghi LE, & Juárez E. Translational research for therapy against tuberculosis. In: Kesharwani P, editor. *Nanotechnology Based Approaches for Tuberculosis Treatment*. London: Academic Press; 2020. p. 53-73. doi:10.1016/b978-0-12-819811-7.00004-7 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819811-7.00004-7>
- World Health Organization. *Global Health TB Report*. Geneva: World Health Organization; 2018. ISBN 978-92-4-156564-6
- Kaona FA, Tuba M, Siziya S, Sikaona L. An assessment of factors contributing to treatment adherence and knowledge of TB transmission among patients on TB treatment. *BMC Public Health*. 2004;4:68. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-4-68>
- Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs*. 1982;23(1-2):56-74. <https://doi.org/10.2165/00003495-198223010-00003>
- Owens RC Jr, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on

- fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 2:S144-S157. <https://doi.org/10.1086/428055>
8. Schwartz MT, Calvert JF. Potential neurologic toxicity related to ciprofloxacin. *DICP*. 1990;24(2):138-140. <https://doi.org/10.1177/106002809002400204>
 9. Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy*. 2007;27(8):1189-1197. <https://doi.org/10.1592/phco.27.8.1189>
 10. Kass JS, Shandera WX. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs*. 2010;24(8):655-667. <https://doi.org/10.2165/11534340-000000000-00000>
 11. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):603-662. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.4.603>
 12. Menon V, Jain D, Saxena R, Sood R. Prospective evaluation of visual function for early detection of ethambutol toxicity. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(9):1251-1254. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.148502>
 13. Costa GN, Magno LA, Santana CV, Konstantinovas C, Saito ST, Machado M, et al. Genetic interaction between NAT2, GSTM1, GSTT1, CYP2E1, and environmental factors is associated with adverse reactions to anti-tuberculosis drugs. *Mol Diagn Ther*. 2012;16(4):241-250. <https://doi.org/10.1007/BF03262213>
 14. Mattingly CJ, Rosenstein MC, Davis AP, Colby GT, Forrest JN Jr, Boyer JL. The comparative toxicogenomics database: a cross-species resource for building chemical-gene interaction networks. *Toxicol Sci*. 2006;92(2):587-595. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi008>
 15. García-Elorriaga G, Carrillo-Montes G, Mendoza-Aguilar M, González-Bonilla C. Polymorphisms in tumor necrosis factor and lymphotoxin A in tuberculosis without and with response to treatment. *Inflammation*. 2010;33(4):267-275. <https://doi.org/10.1007/s10753-010-9181-8>
 16. Peresi E, Oliveira LR, da Silva WL, da Costa EA, Araujo JP Jr, Ayres JA, et al. Cytokine Polymorphisms, Their Influence and Levels in Brazilian Patients with Pulmonary Tuberculosis during Antituberculosis Treatment. *Tuberc Res Treat*. 2013;2013:285094. <https://doi.org/10.1155/2013/285094>
 17. Motsinger AA, Ritchie MD. Multifactor dimensionality reduction: an analysis strategy for modelling and detecting gene-gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studies. *Hum Genomics*. 2006 Mar;2(5):318-28. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-2-5-318>
 18. Piras D, Zoledziewska M, Cucca F, Pani A. Genome-Wide Analysis Studies and Chronic Kidney Disease. *Kidney Dis (Basel)*. 2017;3(3):106-110. <https://doi.org/10.1159/000481886>
 19. Deguchi T. Physiology and molecular biology of arylamine N-acetyl transferases. *Biomed Res*. 1992;13:231-242. <https://doi.org/10.2220/10.2220/13.231>
 20. World Health Organization. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. Available from: <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247420/?term=Companion%20Handbook%20to%20the%20WHO%20Guidelines%20for%20the%20Programmatic%20Management%20of%20Drug%20Resistant%20Tuberculosis>
 21. Wu CC, Huang YK, Huang CY, Shiue HS, Pu YS, Su CT, et al. Polymorphisms of TNF- α -308 G/A and IL-8 -251 T/A Genes Associated with Urothelial Carcinoma: A Case-Control Study. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3148137. <https://doi.org/10.1155/2018/3148137>
 22. Onyedum CC, Alobu I, Ukwaja KN. Prevalence of drug-resistant tuberculosis in Nigeria: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180996>
 23. Zhang J, Han X, Sun S. IL-8 -251A/T and +781C/T polymorphisms were associated with risk of breast cancer in a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(7):7443-7450.
 24. Akahane M, Watanabe M, Inoue N, Miyahara Y, Arakawa Y, Inoue Y, et al. Association of the polymorphisms of chemokine genes (IL8, RANTES, MIG, IP10, MCP1 and IL16) with the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*. 2016;49(5):312-319. <https://doi.org/10.3109/08916934.2015.1134507>
 25. Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury. *AAPS J*. 2006;8(1):E48-E54. <https://doi.org/10.1208/aapsj080106>
 26. Bourdi M, Masoubuchi Y, Reilly TP, Amouzadeh HR, Martin JL, George JW, et al. Protection against acetaminophen-induced liver injury and lethality by interleukin 10: role of inducible nitric oxide synthase. *Hepatology*. 2002;35(2):289-298. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30956>
 27. Chen J, Ma A. Associations of polymorphisms in interleukins with tuberculosis: Evidence from a meta-analysis. *Immunol Lett*. 2020;217:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.10.012>
 28. Hacking D, Knight JC, Rockett K, Brown H, Frampton J, Kwiatkowski DP, et al. Increased in vivo transcription of an IL-8 haplotype associated with respiratory syncytial virus disease-susceptibility. *Genes Immun*. 2004;5(4):274-282. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364067>