UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Daniele Ferreira de Faria Bertoluci

Farmacogenética no retratamento da hanseníase

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Carla Pereira Latini
Coorientadora: Profa. Dra. Patrícia Sammarco Rosa

Botucatu
(2023)

Daniele Ferreira de Faria Bertoluci

Farmacogenética no retratamento da hanseníase

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Carla Pereira Latini

Coorientadora: Profa. Dra. Patrícia Sammarco Rosa

Botucatu

(2023)

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Bertoluci, Daniele Ferreira de Faria.
Farmacogenética no retratamento da hanseníase / Daniele Ferreira de Faria Bertoluci. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Ana Carla Pereira Latini
Coorientador: Patrícia Sammarco Rosa
Capes: 40101096

1. Farmacogenética. 2. Hanseníase. 3. Recidiva. 4. Retratamento. 5. Terapêutica.

Palavras-chave: Falência terapêutica; Farmacogenética; Hanseníase; Recidiva; Retratamento.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE DANIELE FERREIRA DE FARIA BERTOLUCI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 28 dias do mês de julho do ano de 2023, às 09:00 horas, no(a) Sala de Reuniões do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de DANIELE FERREIRA DE FARIA BERTOLUCI, intitulada **Farmacogenética no retratamento da hanseníase**. A Comissão Examinadora foi constituida pelos seguintes membros: Profa. Dra. ANA CARLA PEREIRA LATINI (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Instituto Lauro de Souza Lima - Bauru/SP, Profa. Dra. NATÁLIA VALADARES DE MORAES (Participação Virtual) do(a) Dept of Pharmaceutics / University of Florida, Prof. Dr. DEJAIR CAITANO DO NASCIMENTO (Participação Presencial) do(a) Instituto Lauro de Souza Lima - Bauru/SP, Profa. Dra. LUCIANA RAQUEL VINCENZI FACHIN (Participação Presencial) do(a) Instituto Lauro de Souza Lima - Bauru/SP, Profa. Dra. ISABELA MARIA BERNARDES GOULART (Participação Virtual) do(a) Depto de Clínica Médica / Universidade Federal de Uberlândia. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. ANA CARLA PEREIRA LATINI

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo, amigo e companheiro Humberto Mauro de Faria Bertoluci, que sempre me apoiou nessa jornada. Incentivou-me a continuar quando os desafios apareceram. Seu apoio e carinho são essenciais para que eu possa conciliar as tarefas de mãe, esposa, profissional e estudante de pós-graduação. Sou muito grata a você, meu amor.

Às minhas filhas amadas, Rafaela e Manuela, que cresceram vendo a mãe trabalhar e estudar e sempre foram compreensivas, amigas e companheiras. Tenho muita sorte de ter filhas como vocês.

Aos meus amados pais, Divino Ferreira e Abilina Galhan Ferreira, vocês são minhas maiores inspirações. Sempre me apoiaram em todas as minhas decisões e agora no doutorado, não foi diferente, estiveram presentes, sempre dispostos a colaborar, quer seja com um abraço carinhoso ou me ajudando a conciliar o papel de mãe e de estudante. Sou muito grata por saber que posso contar com vocês.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora e amiga, Ana Carla Pereira Latini, por ter embarcado nessa jornada comigo, oferecendo orientação cuidadosa, apoio incansável e valiosos ensinamentos. Sua disposição constante em esclarecer minhas dúvidas e contribuir para o meu desenvolvimento profissional e acadêmico tornou este período extremamente especial em minha vida. Ter você como minha orientadora foi muito gratificante.

À minha co-orientadora e amiga, Patrícia Sammarco Rosa, cuja influência despertou em mim a paixão pela pesquisa como ferramenta para assistência aos pacientes. Sua dedicação e visão acadêmico-assistencial foram fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa.

À minha família, meus irmãos, sobrinhos, cunhadas, que torcem por mim, me apoiam e comemoram comigo cada conquista. Amo vocês.

Aos meus queridos amigos, Bruna Martins e Jônatas Perico, pela contribuição na construção dos resultados dessa pesquisa, pelas horas compartilhadas no laboratório, pelas risadas, conversas compartilhadas. Guardarei para sempre as lembranças dos nossos bons momentos juntos.

As minhas queridas amigas, Maria Izilda Andrade, Luciana Fachin, Mariane Bertolucci Casalenovo, Graziela Aparecida Silva Gonçalves por torcerem por mim, por me ouvirem e por todos os momentos compartilhados... pelos sorrisos, choros, abraços e mais sorrisos. Vocês são pessoas muito especiais.

Aos demais amigos, Gabriel Fioroni, Amanda Finardi, Nathan Guilherme de Oliveira, Valéria Medina Camprigher, Sayuri Mikawa dos Santos, Silas Matheus, Rayane Ducatti e Brendo Henrique pelas palavras e pelos momentos de descontração, almoços na copinha, caronas para Botucatu e tantos outros momentos especiais. Vocês trouxeram leveza aos momentos desafiadores.

Ao meu sogro, Moacir Bertoluci, pelo apoio, preocupação e suporte que deu para minhas filhas. Seu apoio tornou mais leve a tarefa de conciliar família, trabalho e estudo.

Aos amigos do laboratório de microbiologia, Suzana Madeira Diorio, Ana Elisa, Lazara Trino e Mônica Tassa que acompanharam esse processo e me

ajudaram a conciliar a difícil tarefa de fazer pós-graduação, sem deixar de trabalhar. Muito obrigada por todo apoio.

Aos demais amigos dos ILSL, Renata Bilion Ruiz Prado, Maria Renata Nogueira, Vânia Brito de Souza, Adriana Sierra pelo carinho, conselhos e tantas conversas e risadas.

Aos colaboradores deste estudo, especialmente à Profa. Natália Valadares de Moraes, da University of Florida, prof. Dejair Nascimento e Dra Andrea Bellone do Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) e ao Dr. Victor Fernandes de Oliveira da Universidade de São Paulo (USP) pelo suporte científico e discussões que contribuíram para essa pesquisa.

Finalmente, agradeço a Deus, que me capacita, direciona meus passos e cuida de mim desde antes do meu nascimento. É a Ele que recorro em todos os momentos de minha vida, quer para agradecer ou pedir consolo. Obrigada Pai, por ser socorro sempre presente.

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu.

À Seção Técnica de Pós-Graduação Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu. .

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) – Número do processo: 2019/17833-1.

Ao Instituto Lauro de Souza Lima, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Bauru.

Ao apoio da Fundação Paulista contra a Hanseníase.

Ao apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001

RESUMO

BERTOLUCI, D. F. F. **Farmacogenética no retratamento da hanseníase.** 2023. 112 f. Tese (Doutorado em doenças tropicais) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2023.

A hanseníase é uma doença infecciosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, com manifestações dermato neurológicas. Em torno de 200.000 novos casos da doença são detectados anualmente no mundo, e o Brasil é o segundo país em número de casos. O tratamento preconizado é o esquema poliquimioterápico (PQT) composto por dapsona (DDS), rifampicina (RFP) e clofazimina (CLO). Apesar da efetividade da PQT em reduzir os índices epidemiológicos da doença, casos de recidiva e de falência terapêutica tem sido motivo de preocupação para Organização Mundial da Saúde (OMS) e para o Ministério da Saúde do Brasil (MS), que recomenda a investigação de fatores associados à necessidade de retratamento em hanseníase. Dados revelam variabilidade interindividual de dez vezes nos parâmetros farmacocinéticos da RFP, o que pode impactar no sucesso da terapia contra a hanseníase. No entanto, não há investigação sobre mecanismos relacionados ao hospedeiro que contribuam com as taxas de retratamento. Uma vez que a resistência do bacilo aos fármacos utilizados na PQT explica menos de 15% dos casos de recidiva detectados no Brasil, é essencial a busca pelo esclarecimento das causas de retratamento. Assim, esse trabalho teve como objetivo investigar a associação de variantes nos genes *ABCB1; SLCO1B1; SLCO1B3; CES2; PXR; VDR; AADAC, NAT2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9*, *CYP2E1* e *CYP3A4* com o desfecho retratamento em hanseníase. O estudo apresenta um desenho caso-controle composto por 128 casos de retratamento e 57 casos de hanseníase MB com sucesso terapêutico no primeiro esquema de 12 ciclos de PQT finalizado há pelo menos cinco anos, provenientes do Estado de São Paulo. As análises de associação foram feitas por modelo de regressão logística multinomial, com ajuste dos dados pelas covariáveis sexo e etnia. A análise de associação foi realizada para 146 SNVs que obedeceram aos critérios de análise, ou seja, frequencias do alelo menor (MAF – minor allele frequency) maior do que 1% e distribuição de acordo com o equilíbrio de Hardy Weinberg. Os dados obtidos demonstram associações importantes de marcadores nos genes, *ABCB1* (rs2235013, rs2235033, rs2235074, rs2032582), *SLCO1B3* (g2087618) e *CYP2E1*(2070676 e 2070677) com o desfecho terapêutico em hanseníase. Além desses, outras variantes nos genes *VDR*, *SLCO1B1, SLCO1B3, ABCB1; AADAC* e *CYP2E1* tiveram marcadores associados, mas estas associações não se mantiveram após a correção por múltiplos testes. Esse estudo é pioneiro na investigação ampla da contribuição da farmacogenética para os desfechos da terapêutica da hanseníase. Assim, os dados produzidos acrescentam informações de relevância para a melhor compreensão do papel da farmacogenética no retratamento da hanseníase. Além disso, estes contribuirão com os bancos de dados públicos sobre as frequências em brasileiros de variantes em genes responsáveis pelo metabolismo da grande maioria dos fármacos.

Palavras-chave: farmacogenética; hanseníase; retratamento; falência terapêutica; recidiva.

ABSTRACT

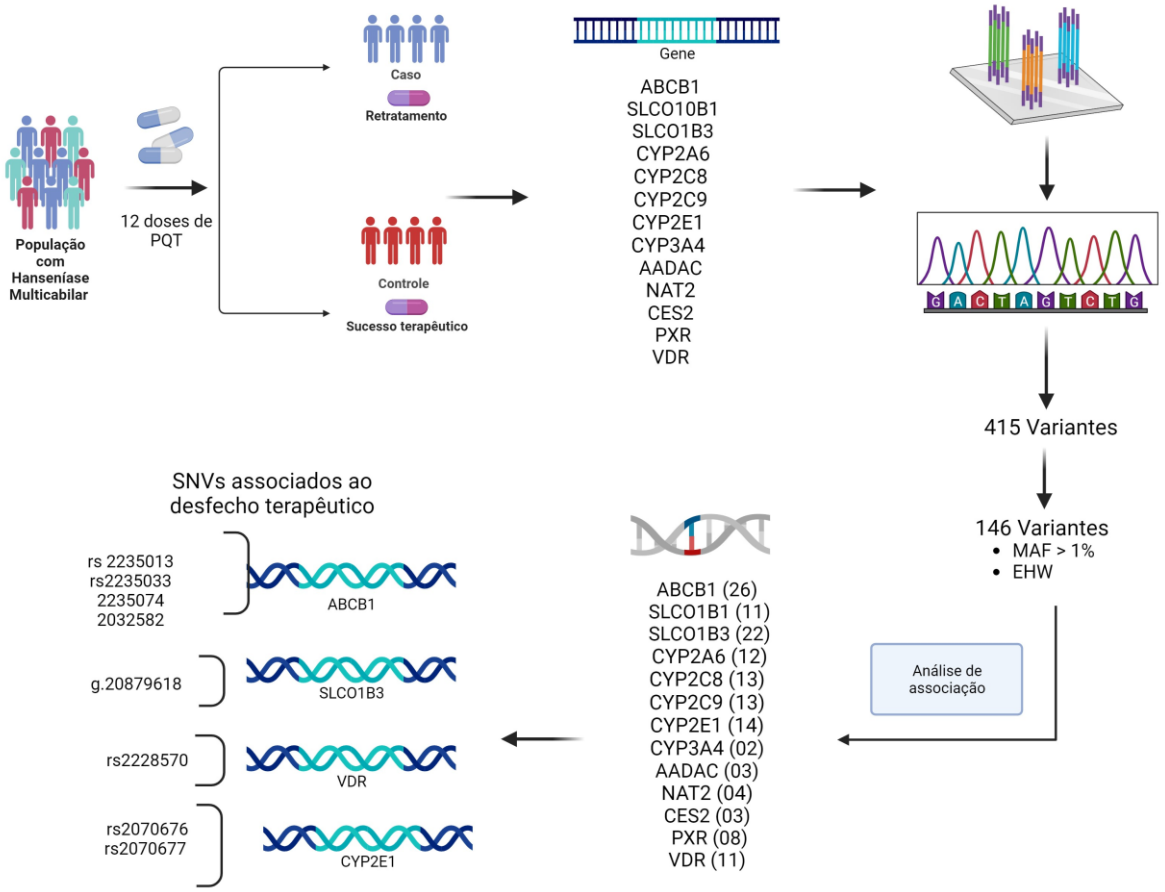
BERTOLUCI, D. F. F. **Pharmacogenetics in leprosy retreatment.** 2023. 112 f. Thesis (PhD in tropical diseases) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2023.

Leprosy is an infectious disease with dermato-neurological manifestations, caused by *Mycobacterium leprae*. Around 200,000 new disease cases are detected annually in the world, and Brazil is the second country in number of cases. The recommended treatment is the multidrug therapy regimen (MDT) consisting of dapsone (DDS), rifampicin (RFP) and clofazimine (CLO). Despite the effectiveness of MDT in reducing burden of the disease, cases of relapse and therapeutic failure have been a matter of concern for the World Health Organization (WHO) and the Brazilian Ministry of Health (MS), which recommends the investigation of factors associated with retreatment in leprosy. Data has shown ten-fold inter-individual variability in the pharmacokinetic parameters of RFP, which may impact on the success of the therapy against leprosy. However, there is no investigation about host-related mechanisms that may contribute to retreatment rates. Resistance of the bacillus to the MDT drugs are related to less than 15% of the cases of relapse detected in Brazil, thus, it is essential to search for causes of retreatment of patients. The aim of this study was to investigate the association of variants in the *ABCB1*; *SLCO1B1*; *SLCO1B3*; *CES2*; *PXR*; *VDR*; *AADAC*, *NAT2*, *CYP2A6*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2E1* and *CYP3A4* genes with the retreatment outcome in leprosy. The study presents a case-control design composed of samples from the State of São Paulo, 128 cases of retreatment and 57 cases of MB leprosy with therapeutic success in the first MDT/OMS/12 doses regimen, completed at least five years before. Association analyzes were performed using a multinomial logistic regression model, with data adjustment for gender and ethnicity covariates. Association analysis was performed for 146 SNVs that met the analysis criteria, that is, minor allele frequencies (MAF – minor allele frequency) greater than 1% and distribution according to the Hardy Weinberg equilibrium. The data obtained demonstrate associations of variants in the genes, *ABCB1* (rs2235013, rs2235033, rs2235074, rs2032582), *SLCO1B3* (g2087618) and *CYP2E1* (2070676 and 2070677) with the therapeutic outcome in leprosy. In addition to these, other variants in the *VDR*, *SLCO1B1*, *SLCO1B3*, *ABCB1*; *AADAC* and *CYP2E1* had associated markers, which did not remain significant after correction for multiple tests. This study is seminal and the data produced add relevant information for a better understanding of the role of pharmacogenetics to the outcomes of leprosy therapy. In addition, it will contribute to improve the public databases for the Brazilian population on the frequencies of variants in genes responsible for the metabolism of the a large number of drugs.

Keyword: pharmacogenetics; leprosy; retreatment; therapeutic failure; relapse.

RESUMO GRÁFICO

Farmacogenética no retratamento da hanseníase



Created with BioRender.com

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Esquema único de tratamento da hanseníase no Brasil (PQT-U).....29
Quadro 2 - Dados de genes associados ao metabolismo dos fármacos usados na PQT da hanseníase avaliados neste estudo.....45
Quadro 3 - Dados funcionais de levantamento em bancos de dados públicos para as variantes associadas ao desfecho terapêutico (continua).....62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes incluídos no estudo caso-controle 44
Tabela 2 - Frequência dos alelos menores (MAFs) para as 76 variantes de genes das enzimas de fase I e II obtidas neste estudo e extraídas dos bancos de dados AbraOM e Refargen (continua) 51
Tabela 3 - Frequência do alelo nos farmacogenes codificadores de proteinas transportadoras e fatores de transcrição (continua) 53
Tabela 4 - Resultados das análises de associação do SNV rs2228570 do gene VDR, ajustado por sexo e etnia (n=128) 55
Tabela 5 - Resultados das análises de associação de variantes do gene ABCB1, ajustado por sexo e etnia (n=183) (continua) 56
Tabela 6 - Resultados das análises de associação das variantes rs4149056 e rs4149080 do gene SLCO1B1, ajustado por sexo e etnia (n=128) 59
Tabela 7 - Resultados das análises de associação das variantes g20879618 e rs2053098 do gene SLCO1B3, ajustados por sexo e etnia (n=128) 60
Tabela 8 - Resultados das análises de associação da variante re2293004 do gene AADAC, ajustado por sexo e etnia (n=128) 60
Tabela 9 - Resultados das análises de associação de variantes do gene CYP2E1, ajustado por sexo e etnia (n=128) 61
Tabela 10 - Resultados das análises de associação das variantes do gene VDR, ajustado por sexo e etnia (n=128) 86
Tabela 11 - Resultados das análises de associação do gene NR1I2, ajustado por sexo e etnia (n=128) 88
Tabela 12 - Resultados das análises de associação do gene SLCO1B1, ajustado por sexo e etnia (n=128) 89
Tabela 13 - Resultados das análises de associação do gene SLCO1B3, ajustado por sexo e etnia (n=128) 91
Tabela 14 - Resultados das análises de associação do gene NAT2, ajustado por sexo e etnia (n=128) 95
Tabela 15 - Resultados das análises de associação do gene NAT2, ajustado por sexo e etnia (n=128) 96

Tabela 16 - Resultados das análises de associação do gene AADAC, ajustado por sexo e etnia (n=128) 97
Tabela 17 - Resultados das análises de associação do gene CES2, ajustado por sexo e etnia (n=128) 98
Tabela 18 - Resultados das análises de associação do gene ABCB1, ajustado por sexo e etnia (n=128) 98
Tabela 19 - Resultados das análises de associação do gene ABCB1, ajustado por sexo e etnia (n=128) 99
Tabela 20 - Resultados das análises de associação do gene CIAO2B, ajustado por sexo e etnia (n=128) 101
Tabela 21 - Resultados das análises de associação do gene CYP3A4, ajustado por sexo e etnia (n=128) 101
Tabela 22 - Resultados das análises de associação do gene CYP2A6, ajustado por sexo e etnia (n=128) 102
Tabela 23 - Resultados das análises de associação do gene CYP2C8, ajustado por sexo e etnia (n=128) 104
Tabela 24 - Resultados das análises de associação do gene CYP2C9, ajustado por sexo e etnia (n=128) 108
Tabela 25 - Resultados das análises de associação do gene CYP2E1, ajustado por sexo e etnia (n=128) 110

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Manifestação clínica espectral da hanseníase: No polo tuberculoide - lesões localizadas, menor número de bacilos e resposta celular; no polo virchowiano - lesões disseminadas, alta carga bacilar e resposta humoral. 21

Figura 2 - Média da qualidade de cada base das reads analisadas das bibliotecas de humanos. A1) 8 amostras; B1) 163 amostras; C1) 96 amostras.....47

Figura 3 - Distribuição de acordo com a consequência das 415 variantes nos 13 farmacogenes sequenciados.....50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AbraOM	Arquivo Brasileiro Online de Mutações
ADME	Absorção, Distribuição, Metabolismo E Excreção
ATP	Adenosina 5’- Trifosfato
BAAR	Bacilo Álcool-Ácido Resistente
CAR	Receptor De Androstano Constitutivo
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLO	Clofazimina
Cmax	Concentração Sérica Máxima
CYP450	Citocromo P450
DD	Dimorfa-Dimorfa
DDS	Dapsona
DT	Dimorfa-Tuberculoide
DV	Dimorfa-Virchowiana
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
ES	Estrona-3-Sulfato
FDR	False Discovery Rates
GATK	Genome Analysis Toolkit
gp-P	Glicoproteína P
GSTs	Glutationa S-Transferases
HI	Indeterminada
HUGO	Comitê De Nomenclatura Da Organização Do Genoma Humano
HWE	Equilíbrio De Hardy-Weinberg
IC 95%	Intervalos De Confiança De 95%
IGV	Integrative Genomics Viewer
M. leprae	*Mycobacterium Leprae*
MAFs	Frequências Alélicas Menores
MB	Multibacilar
MDR	Resistência A Múltiplas Drogas
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Reduzido
NAT	N-Acetiltransferase

NAT2	N-acetiltransferase 2
OATP	Polipepitídeo Transportador De Ânions Orgânicos
OFLO	Ofloxacina
OR	Odds Ratios
PB	Paucibacilar
P-gp	Glicoproteína P
PK	Farmacocinética
PQT	Poliquimioterapia
PXR	Receptor De Pregnano X
qPCR	Polimerase Quantitativa
RFP	Rifampicina
RNAm	RNA Mensageiro
SLC	Transportadores De Soluto
SLCO	Solute Carrier Organic Anion
SNVs	Single Nucleotide Variants
SUS	Sistema Único De Saúde
SVs	Structural Variant
TCLE	Termo De Consentimento Livre Esclarecido
TNF	Fator De Necrose Tumoral
TT	Tuberculoide
UGTs	Glucuronosiltransferases
VDR	Receptor Nuclear
VV	Virchowiana
WHO	*World Health Organization*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 18

1.1 Aspectos Gerais da Hanseníase 18

1.2 Fisiopatologia da Hanseníase 19

1.3 Diagnóstico 23

1.3.1 Exames complementares: diagnóstico laboratorial 24

1.4 Tratamento 26

1.4.1 Fármacos utilizados no tratamento da hanseníase – PQT-U 29

1.5 Influência do polimorfismo genético na disposição cinética dos fármacos 32

1.6 Farmacogenética e terapêutica individualizada na hanseníase 36

1.7 Cenário atual: epidemiologia e retratamento 38

2 OBJETIVO 42

2.1 Objetivo principal 42

2.2 Objetivos secundários 42

3 METODOLOGIA 43

3.1 Desenho do estudo e Casuística 43

3.2 Seleção de genes 44

3.3 Preparo das bibliotecas para sequenciamento 45

3.4 Análises primárias das corridas de sequenciamento 46

3.5 Chamada de Variantes 47

3.6 Análises de associação 48

3.7 Levantamento de dados funcionais em bancos de dados públicos para as variantes associadas ao desfecho terapêutico 48

4 RESULTADOS 50

4.1 Frequências alélicas menores (MAFs) de variantes em farmacogenes de proteínas e enzimas metabolizadoras de fármacos com base no ABraOM e Refargen 50

4.2 Análise de associação.....55

4.2.1 Gene *VDR* 55

4.2.2 Genes codificadores de proteínas transportadoras: *ABCB1, SLCO1B1, SLCO1B3.*.....55

4.2.3 Genes codificadores das enzimas de fase I e fase II.....60

4.2.4 Dados funcionais de levantamento em bancos de dados públicos para as variantes associadas ao desfecho terapêutico 62

5 DISCUSSÃO 64

6 CONCLUSÃO.....70

REFERÊNCIAS 71

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP. 85

APÊNDICE A – Tabelas 86

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Gerais da Hanseníase

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, de evolução crônica, que afeta a pele e o sistema nervoso periférico e é causada pelo patógeno intracelular *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) (BELACHEW; NAAFS, 2019) e *Mycobacterium lepromatosis (*HAN *et al.,* 2012*).* A lesão de nervos periféricos é o sintoma mais grave que afeta os pacientes com hanseníase, esse comprometimento pode se tornar irreversível quando o diagnóstico e tratamento são tardios, resultando em deformidades físicas e deficiências permanentes, as quais são comuns nesta doença (MACEDO *et al.*, 2020). Embora a hanseníase seja uma doença tratável, mais de 200 mil novos casos são notificados anualmente, sendo que, 80% desses novos casos foram registrados pela Índia, Brasil e Indonésia. (WHO, 2020).

O *M. leprae*, ou bacilo de Hansen, é um parasita intracelular obrigatório, não cultivável *in vitro*, que infecta principalmente células da linhagem monocítica-macrofágica, tais como macrófagos e células de Schwann (MADIGAN *et al.*, 2017). O bacilo se apresenta sob a forma de bastonete reto ou ligeiramente encurvado, com extremidades arredondadas, medindo de 1 a 8 µm de comprimento por 0,2 a 0,5 µm de diâmetro (REES; YOUNG, 1994). Em exame baciloscópico de esfregaços de raspados intradérmicos das lesões hansênicas ou de outros locais de coleta (lóbulos auriculares e/ou cotovelos), cora-se em vermelho pela fucsina e não se descora pela lavagem com a solução de álcool-ácido pela técnica de coloração de Ziehl-Neelsen, sendo portanto considerado um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR). É visto isolado, em agrupamentos variados ou em arranjos especiais denominados globias, no citoplasma de macrófagos e de células de Schwann (REES; YOUNG, 1994). O *M. leprae* se multiplica muito lentamente quando comparado com outras bactérias, requerendo de 12 a 14 dias para uma geração (REES; YOUNG, 1994).

Uma das características marcantes do *M. leprae* é a de não se reproduzir em meios de cultura artificiais ou celulares (SHEPARD, 1960). A multiplicação do bacilo se limita a inoculações em alguns modelos animais, como tatu, camundongo imunocompetente ou imunossuprimido (*nude mouse* atímico) (SHEPARD, 1960;

REES 1962; KIRCHHEIMER *et al*., 1971). Shepard (1960), após observações clínicas de que o *M. leprae* possui predileção por áreas do corpo com temperaturas menores que 37ºC, demonstrou pela primeira vez a multiplicação da micobactéria em coxim plantar de camundongos imunocompetentes, cuja temperatura média é de 27-31ºC, inoculados com suspensão de bacilos obtida de paciente não tratado (SHEPPARD, 1960). A possibilidade do cultivo do *M. leprae* em coxim plantar de camundongos foi um marco na pesquisa desse patógeno, propiciando o estudo da patogênese e do tratamento da hanseníase (SUGAWARA-MIKAMI *et al*, 2022).

Quanto à transmissão e infecção, acredita-se que ocorram por meio da inalação dos bacilos provenientes de secreções das vias aéreas superiores de paciente multibacilar (MB) sem tratamento, pelo contato íntimo e prolongado de indivíduo suscetível, (PLOEMACHER *et al*., 2020). O período de incubação da doença é longo, entre seis meses e 20 anos - período médio de dois a quatro anos (LASTÓRIA; ABREU, 2014), o que torna difícil estabelecer uma ligação epidemiológica entre uma determinada exposição e o desenvolvimento da doença (MUNGROO; KHAN; SIDDIQUI, 2020).

1.2 Fisiopatologia da Hanseníase

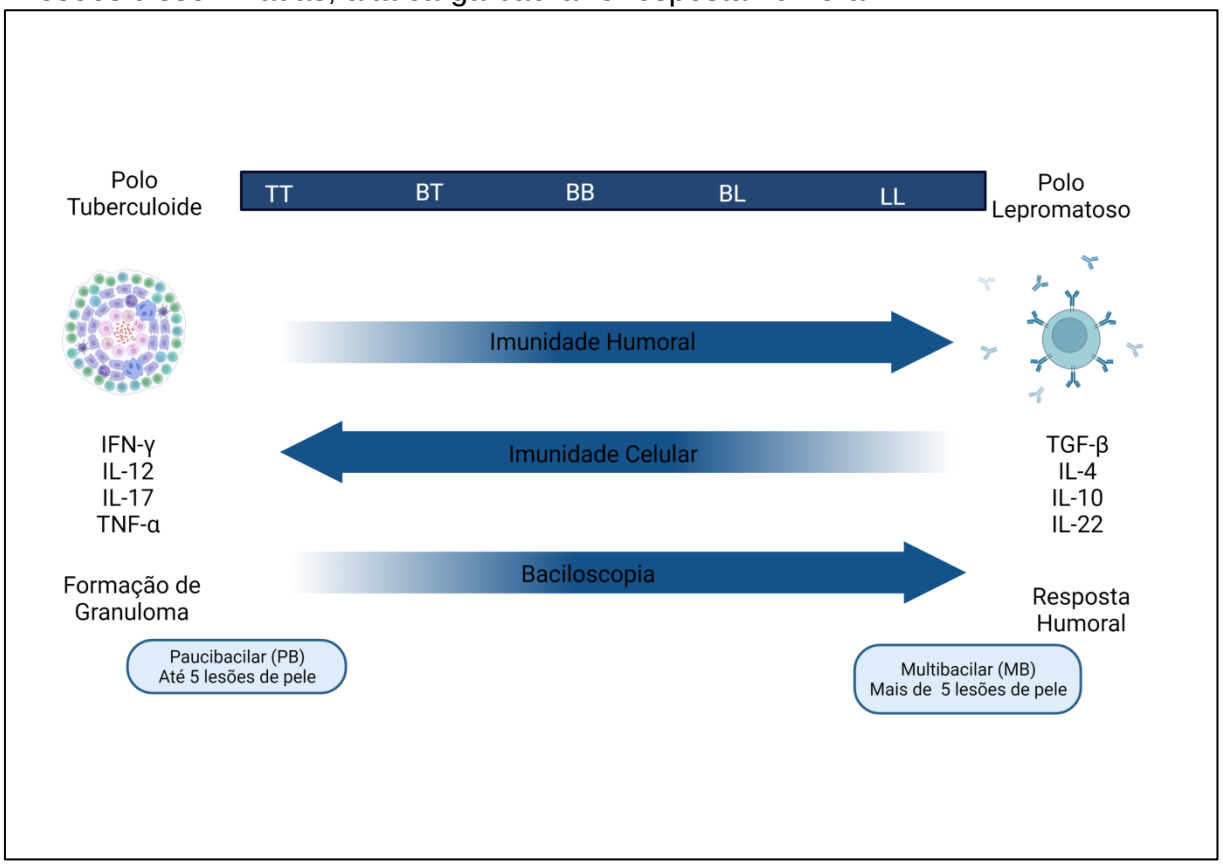
Acredita-se que a maioria das pessoas infectadas pelo *M. leprae* possua uma resistência inata ao patógeno, o que impede o desenvolvimento de sinais ou sintomas da doença. Naqueles que apresentam sintomas, após a fase indeterminada, a hanseníase se manifesta com um amplo espectro de manifestações clínicas, enquanto algumas pessoas desenvolvem hanseníase com predominância de sintomas neurais, sem afetar a pele, outras apresentam diversos tipos de lesões cutâneas (FROES JUNIOR; SOTTO; TRINDADE, 2004; RIDLEY; JOPLING, 1966). Essas diferentes manifestações clínicas da doença se devem não só a capacidade de multiplicação bacilar, mas principalmente a resposta imune do hospedeiro frente ao bacilo (MADIGAN *et al.*, 2017; MODLIN, 1994).

A hanseníase se apresenta por meio de áreas ou lesões cutâneas com redução ou ausência de sensibilidade, devido ao comprometimento dos ramos neurais periféricos da pele. As principais manifestações clínicas da doença estão relacionadas ao dano neurológico periférico, que possui um alto potencial para

causar deficiências físicas que podem eventualmente levar a deformidades. Alguns dos principais indicadores da hanseníase incluem: manchas hipocrômicas ou eritematosas, lesões infiltradas e avermelhadas em toda a pele; diminuição ou perda de sensibilidade ao calor, frio, dor e toque em áreas ou lesões cutâneas, principalmente nas mãos e pés; aumento de espessura e dor nos nervos dos membros superiores e inferiores; formação de nódulos e infiltração, principalmente na face e nas orelhas; perda de sobrancelhas e cílios, edema e dormência nas pernas; e obstrução nasal crônica (MUNGROO; KHAN; SIDDIQUI, 2020).

As características clínicas, bacteriológicas, imunológicas e histopatológicas compõem o espectro da doença e expressam a relação da resposta específica do hospedeiro ao bacilo. As classificações mais adotadas, Madri (1953), baseada no aspecto morfológico das lesões, e Ridley e Jopling (1966), fundamentada no aspecto clínico e histopatológico das lesões, utilizaram-se da abordagem espectral definindo as formas polares e interpolares da doença. Essas classificações, embora apropriadas, são de difícil aplicação em nível operacional, e, para facilitar manejo dos pacientes, a Organização Mundial da Saúde – OMS propôs a classificação em MB e Paucibacilar (PB), que adota como critério o número de lesões e o resultado da pesquisa de bacilos nos esfregaços cutâneos (Figura 1) (SUSANTO; ESTI; KOMARASARI, 2022).

Figura 1 - Manifestação clínica espectral da hanseníase: No polo tuberculoide - lesões localizadas, menor número de bacilos e resposta celular; no polo virchowiano - lesões disseminadas, alta carga bacilar e resposta humoral.



Fonte: adaptado de Susanto, Esti e Komarasari (2022)

Na classificação de Madri (1953), a hanseníase é classificada em quatro formas com base nas manifestações clínicas e baciloscópicas: indeterminada (HI) e tuberculoide, que são consideradas PB; e dimorfa e virchowiana, que são MB. Na HI, fase inicial da doença, há o surgimento de máculas hipocrômicas ou eritematosas mal delimitadas, pode haver perda sensitiva discreta, redução da sudorese e/ou crescimento de pelos. A maioria dos pacientes evolui para a cura espontaneamente. Na forma tuberculoide, a doença é limitada pela resposta imune celular efetiva do hospedeiro. As lesões cutâneas, isoladas e assimétricas, são placas eritemato-hipocrômicas ou eritematosas bem delimitadas, com bordas elevadas, centro claro e ausência de sensibilidade. Ocorre comprometimento de troncos nervosos, podendo causar dor, fraqueza e atrofia muscular. Em casos de hanseníase virchowiana, o *M. leprae* multiplica-se e dissemina-se por via hematogênica, devido à ausência de resposta imune celular do hospedeiro. As lesões cutâneas, múltiplas e simétricas, caracterizam-se por pápulas e nódulos escuros, endurecidos e assintomáticos. Pode

ocorrer comprometimento das mucosas, olhos, testículos e ossos, além da perda dos dentes incisivos centrais superiores, perfuração do septo nasal e manifestações viscerais. O grupo dimorfo compreende a maior parte dos casos de hanseníase. As lesões características dessa forma clínica são denominadas lesões pré foveolares ou foveolares, elevadas ou não, com áreas centrais deprimidas e aspecto de pele normal, com limites internos nítidos e externos difusos. O acometimento dos nervos é mais extenso, podendo ocorrer neurites agudas de grave prognóstico (LASTÓRIA; ABREU, 2012; LOCKWOOD; SARNO; SMITH, 2007; OPROMOLLA, 2000).

Ridley e Jopling (1966) classificaram a hanseníase em cinco grupos distintos, baseando-se em critérios clínicos, baciloscópicos, imunológicos e histopatológicos. A classificação considera duas formas polares estáveis: tuberculoide (TT) – uma doença localizada, onde há uma vigorosa resposta celular, poucos bacilos e lesões limitadas; e virchowiana (VV), com alta suscetibilidade ao bacilo e proliferação disseminada que resulta em lesões de pele difusamente distribuídas, associada a uma potente resposta humoral e deficiência de resposta imune celular. As formas intermediárias, imunologicamente instáveis, são subdivididas em dimorfa-tuberculoide (DT), dimorfa-dimorfa (DD) e dimorfa-virchowiana (DV), nas quais, a progressiva redução da resposta imune mediada por célula é acompanhada por lesões de pele e nervos mais numerosas, aumento da carga bacilar e dos níveis de anticorpos (LASTÓRIA; ABREU, 2012; MODLIN, 1994; MOSCHELLA, 2004; RIDLEY; JOPLING, 1966; RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011).

Após a implantação da poliquimioterapia (PQT) para a hanseníase, a OMS recomendou o critério atualmente em vigência, pelo qual os doentes são classificados de acordo com o número de lesões: PB até cinco lesões, e MB, mais de cinco. A classificação operacional é baseada em critérios clínicos, incluindo informações da história clínica e epidemiológica, bem como no exame dermatoneurológico (WHO, 1997; BRASIL, 2016).

Além das manifestações clínicas já descritas, é relevante abordar as reações hansênicas, que são manifestações clínicas agudas, secundárias à liberação de antígenos e às reações de hipersensibilidade. Apresentam-se, em sua maioria, de forma sintomática, podendo ser localizada ou sistêmica, podendo ocorrer antes, durante ou após o tratamento e necessitam de intervenção. Essas reações são classificadas em reações tipo 1 e 2 e são definidas pela resposta imunológica do

hospedeiro ao *M. leprae (*ANDRADE; NERY, 2014; FROES JUNIOR; SOTTO; TRINDADE, 2004).

A reação tipo 1, também denominada reação reversa, ocorre em pacientes com predomínio da imunidade celular específica contra o *M. leprae.* É caracterizada por intensificação da resposta imune celular contra o bacilo, que tem como consequência a exacerbação do processo inflamatório: aumento relativo e absoluto de linfócitos TCD4+ e elevação das citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1, IL-2, IL-12, IFN-γ e TNF (ANDRADE; NERY, 2014; FROES JUNIOR; SOTTO; TRINDADE, 2004; URA, 2007). Essa reação geralmente se manifesta por meio de edema nas lesões cutâneas, febre e neurite, apresentando semelhanças com doenças inflamatórias agudas (ANDRADE; NERY, 2014).

Por outro lado, a reação tipo 2, conhecida como Eritema Nodoso Hansênico (ENH), caracteriza-se por processo inflamatório sistêmico relacionado a deposição de imunocomplexos e aumento dos níveis de IFN- γ, TNF, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12. Essa reação afeta pacientes na faixa virchowiana (ANTUNES *et al*., 2019; FROES JUNIOR; SOTTO; TRINDADE, 2004). As manifestações clínicas incluem manchas eritematosas dolorosas, nódulos subcutâneos e cutâneos que podem ser observados no corpo inteiro, mas ocorrem principalmente nos antebraços, face e tronco. O ENH pode levar ao desenvolvimento de pústulas que junto com lesões cutâneas podem ulcerar e tornar-se necróticas e também podem ser acompanhadas de iridociclite, orquite, artrite e miosite. (ANDRADE; NERY, 2014; ANTUNES *et al*., 2019; FROES JUNIOR; SOTTO; TRINDADE, 2004).

1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da hanseníase é um desafio clínico que requer a consideração de múltiplos aspectos. De acordo com as diretrizes da OMS (1998; 2018) e MS (2021), o diagnóstico é predominantemente clínico, podendo contar com o apoio de exames complementares, como a baciloscopia de esfregaço intradérmico ou exame histopatológico das biópsias. A definição de caso em hanseníase é baseada na identificação de pelo menos um dos três sinais cardinais: perda definitiva de sensibilidade em uma área de pele hipopigmentada ou avermelhada; espessamento de nervo periférico associado à perda de sensibilidade e/ou fraqueza muscular; ou a

presença de bacilos álcool-ácido resistentes em esfregaço de raspado intradérmico (BRASIL, 2021; OMS, 1998).

É importante destacar que em locais de baixa endemia ou nos quais a hanseníase foi majoritariamente erradicada, a inclusão dessa doença no diagnóstico diferencial é essencial, e a obtenção de uma história médica completa, incluindo informações sobre residência em áreas endêmicas, assume importância relevante (MAYMONE, 2020). Adicionalmente, uma vez que o diagnóstico da hanseníase é predominantemente baseado na avaliação clínica, a identificação precoce da doença e o estabelecimento de um tratamento adequado dependem da experiência e treinamento da equipe de saúde (MAYMONE, 2020).

No cenário brasileiro, o MS orienta que, em situações nas quais persistam dúvidas após o exame físico inicial e baciloscopia, a investigação diagnóstica deve ser complementada em centros de referência especializados (BRASIL, 2021). Nesses centros, além do exame clínico dermatoneurológico, é recomendada a realização de exames complementares para elucidar o diagnóstico, a saber: biópsia e exame histopatológico de pele e/ou de nervos periféricos; eletroneuromiografia; e ultrassonografia de nervos periféricos (BRASIL, 2021).

1.3.1 Exames complementares: diagnóstico laboratorial

A baciloscopia de raspado intradérmico tem papel fundamental no diagnóstico da hanseníase, principalmente em regiões onde a doença é endêmica (MAYMONE, 2020). As amostras para baciloscopia podem ser obtidas de lesões que ativas ou que persistem por longos períodos. Nos casos em que não há lesões visíveis, a recomendação é que as coletas sejam feitas nos pontos índices com maior probabilidade de apresentar BAAR positivos: lóbulos das orelhas, cotovelos e joelhos (BRASIL, 2010). Após a coleta das amostras, é realizada a coloração de Ziehl-Neelsen e a interpretação dos resultados baseia-se em uma escala logarítmica com variação entre 0 a 6+ e é o método de avaliação quantitativo mais utilizado na leitura da baciloscopia em hanseníase (BRASIL, 2010; RIDLEY; JOPLING, 1966;).

Esse procedimento é utilizado para diagnosticar e classificar as infecções hansênicas em PB e MB. (OMS, 2018). Apesar desse exame não ser considerado pré-requisito para definição de caso de hanseníase (OMS, 1998), é uma ferramenta

diagnóstica simples, com especificidade de 100% quando realizada corretamente. No entanto, sua sensibilidade é variável (10% a 50%), pois depende da experiência dos profissionais do laboratório. Apesar desta limitação de sensibilidade, a baciloscopia continua sendo uma técnica diagnóstica relevante, e ainda é de grande importância a manutenção da formação adequada dos profissionais envolvidos na saúde pública (MAHAJAN, 2013; SONEJA *et al.*, 2017).

De acordo com as diretrizes do MS o exame histopatológico é indicado como ferramenta complementar para os casos em que o diagnóstico da hanseníase continua indefinido mesmo após a avaliação clínica e baciloscópica (BRASIL, 2022). Considerando-se o amplo espectro de manifestações clínicas da hanseníase, a histologia desempenha um papel importante no diagnóstico diferencial da hanseníase com outras condições dermatológicas, como pitiríase alba, pitiríase versicolor, vitiligo e muitas outras, bem como doenças neurológicas, metabólicas e infecciosas (LASTÓRIA; ABREU, 2014).

Assim como a baciloscopia, a qualidade do exame histológico também depende da capacitação e conhecimento dos profissionais. Bhatia (1992) e Fine (1986) investigaram a concordância entre diagnóstico clínico e histopatológico da hanseníase. Seus achados revelaram que, embora haja concordância considerável entre os histopatologistas quanto à classificação dos casos de hanseníase, a proporção de biópsias com evidência definitiva ou sugestiva de hanseníase varia significativamente, principalmente nos estágios iniciais da hanseníase (BATHIA, 1992; FINE, 1986). Ainda assim, é importante ressaltar a importância da histologia para exclusão ou confirmação do diagnóstico, classificação dos casos, presença de alterações reacionais, avaliação da resposta terapêutica e confirmação de casos de recidiva (URA; BARRETO, 2004). Sendo recomendado pelo MS que esse exame esteja disponível aos pacientes e aos profissionais que trabalham com esse agravo no nível da Atenção Especializada (BRASIL, 2022).

Além dos exames já descritos para detecção do bacilo, atualmente tem sido utilizada em Centros de Pesquisa que também fazem assistência, a reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR), considerada um método rápido, sensível e específico para a detecção de patógenos, incluindo o *M. leprae* (AZEVEDO *et al*., 2017; BRASIL, 2022). Estudos têm empreendido esforços com o propósito de aprimorar essa metodologia para hanseníasecom o objetivo de superar o desafio de

identificação do bacilo em infecções subclínicas e nas lesões paucibacilares. A detecção do material genético do *M. leprae*, em particular em situações complexas, como casos com baciloscopia negativa e histopatologia inconclusiva, emerge como uma abordagem promissora para possibilitar a identificação precoce da hanseníase (AZEVEDO *et al*., 2017; BARBIERI *et al*., 2019; LIMA *et al*., 2022).

Existem também métodos como os ensaios imunológicos, que apesar de não serem utilizados de rotina para o diagnóstico de hanseníase, podem, em conjunto com a clínica, contribuir para o diagnóstico precoce, *screening*, classificação, resposta terapêutica e como indicador de recidiva. (BHANDARI *et al*., 2022; MUNGROO; KHAN; SIDDIQUI, 2020).

Além dos métodos laboratoriais já citados, em virtude da ausência de crescimento do *M. leprae* em meios axênicos, para o melhor entendimento da doença se faz necessária a utilização de modelos experimentais para seu cultivo *in vivo.* Ainda hoje essa técnica é utilizada como auxilio diagnóstico, tanto para detecção de viabilidade do bacilo, como na investigação de resistência aos fármacos utilizados na PQT (ADAMS, 2021).

Atualmente, além da técnica de inoculação em coxim plantar de camundongos, é possível detectar bacilos resistentes a drogas também por diferentes métodos moleculares. A avaliação molecular da suscetibilidade/resistência do *M. leprae* aos fármacos da PQT é feita por meio da extração do DNA genômico das amostras e análise das sequências de regiões específicas dos genes *folP1, rpoB e gyrA*, responsáveis pela resistência do *M. leprae* a dapsona (DDS), rifampicina (RFP) e ofloxacina (OFLO), respectivamente (CAMBAU *et al*., 1997).

1.4 Tratamento

A hanseníase é considerada uma das doenças infecciosas mais antigas e aflige a humanidade há mais de dois milênios, no entanto, foi somente em meados do século XX que surgiram os primeiros fármacos eficazes contra o *M. leprae*. A DDS, em 1941, surgiu como a primeira opção terapêutica usada como monoterapia para a hanseníase. Este fármaco tem efeito bacteriostático, exercido pela inibição da síntese de ácido fólico na célula bacteriana. Todavia, logo se suspeitou de resistência à dapsona (MUNGROO; KHAN; SIDDIQUI, 2020). Porém, a

comprovação da resistência só foi possível depois que a técnica de inoculação do *M. leprae* em coxim plantar de camundongos foi padronizada por Shepard, em 1960 e em 1964 essa resistência foi oficialmente confirmada. Por ter sido utilizada durante muitos anos em regime de monoterapia, ela é a droga mais frequentemente associada à resistência (AUBRY *et al*., 2022; DIÓRIO *et al*., 2009).

Em 1982 a OMS estabeleceu um novo regime terapêutico poliquimioterápico constituído pela administração conjunta de RFP, DDS e clofazimina (CLO). O regime terapêutico consistia em RFP e DDS para a forma PB, e RFP, DDS e CFO para a forma MB. Quanto à dosagem e duração do tratamento, são dependentes da forma clínica e da idade do paciente, sendo de seis meses para PB e 24 meses para MB (BHANDARI *et al*., 2022; MUNGROO; KHAN; SIDDIQUI, 2020; SUSANTO; ESTI; KOMARASARI, 2022; WHO, 2019). O uso combinado desses antibióticos foi importante para prevenção da resistência e recidivas da doença, em 1995 a OMS registra uma taxa de recidiva de 0,77% para a forma MB e 1,07% para a PB (OMS, 1995).

Paralelamente, novos fármacos com ação bactericida foram avaliados para aumentar as possibilidades terapêuticas contra a hanseníase, como alternativa para os casos de cepas de *M. leprae* resistentes à RFP. Entre eles, minociclina, claritromicina e OFLO mostraram alta atividade bactericida contra o *M. leprae in vivo* e em ensaios clínicos, embora com eficácia inferior à RFP (AUBRY *et al*., 2022). Desde 1982, apenas algumas mudanças foram feitas no regime de PQT, como abreviar o regime para casos MB de 24 para 12 meses (WILLIAMS; GILLIS, 2012), no início de 2000. Adicionalmente, foi proposto encurtar o tempo de tratamento da hanseníase para pacientes com lesão única, com administração de dose única de RFP (600 mg), OFLO (400 mg) e minociclina (100 mg) (ROM) (WILLIAMS; GILLIS, 2012), porém, apesar da aparente vantagem de uma única administração, atualmente a dose única de ROM não é mais recomendada principalmente devido à dificuldade de diagnosticar com precisão um caso de lesão única PB (WHO, 2019).

Atualmente a OMS recomenda um regime único de RFP, DDS e CLO para todos os casos da doença. Este regime se diferencia entre as formas clínicas apenas quanto à duração do tratamento: 6 meses para a forma PB e 12 meses para MB. No Brasil esse esquema terapêutico foi oficialmente adotado em 2021, e é

denominado PQT-U (BRASIL, 2020). Os medicamentos que fazem parte do esquema de segunda linha, recomendado em casos de intolerância ou resistência a um dos medicamentos que compõem a PQT-U, são OFLO e minociclina e mais recentemente foi introduzida também a claritromicina como segunda linha nos casos de resistência a RFP e/ou OFLO (BRASIL, 2022).

Os medicamentos para o tratamento da hanseníase são disponibilizados e distribuídos exclusivamente através do Sistema Único de Saúde (SUS), em apresentações adulto e infantil, conforme o Quadro 1 (BRASIL, 2020).

Quadro 1 - Esquema único de tratamento da hanseníase no Brasil (PQT-U)

ADULTO	**Rifampicina:** dose mensal de 600mg (duas cápsulas de 300mg) com administração supervisionada
	Clofazimina: dose mensal de 300mg (3 cápsulas de 100mg) com administração supervisionada e uma dose diária de 50mg autoadministrada
	Dapsona: dose mensal de 100mg (1 comprimido de 100mg)supervisionada e uma dose diária de 100mg autoadministrada
CRIANÇA	**Rifampicina:** dose mensal de 450mg (1 cápsula de 150mg e 1 cápsulade 300mg) com administração supervisionada
	Clofazimina: dose mensal de 150mg (3 cápsulas de 50mg) com administração supervisionada e uma dose de 50mg autoadministrada em dias alternados
	Dapsona: dose mensal de 50mg (1 comprimido de 50mg)supervisionada e uma dose diária de 50mg autoadministrada
DURAÇÃO DO TRATAMENTO	Classificação PB: 6 meses
	Classificação MB: 12 meses

Fonte: Brasil (2020)

1.4.1 Fármacos utilizados no tratamento da hanseníase – PQT-U

A RFP é o principal medicamento no tratamento da hanseníase, uma vez que é o único com ação bactericida, sendo administrado sob supervisão mensal com o objetivo de garantir a adesão terapêutica. Seu mecanismo de ação se dá pela inibição da transcrição gênica da micobactéria por bloqueio da RNA polimerase DNA dependente, o que impede a síntese de RNA mensageiro (RNAm) e de proteína pelo bacilo, produzindo morte celular (AUBRY *et al*., 2022). Após a ingestão oral de uma dose de 600 mg, a concentração plasmática máxima de 5-10 µg/mL é atingida entre 2 e 4h (ALLEGRA *et al*., 2017; MOTTA; CALCAGNO; BONORA, 2017). Aproximadamente 85% do medicamento é metabolizado no fígado através de enzimas microssomais do sistema citocromo P450 (CYP450); além disso, é substrato de transportadores de medicamentos, como a glicoproteína P (gp-P) e o polipepitídeo transportador de ânions orgânicos (OATP1B1) (RAMACHANDRAN; SWAMINATHAN, 2012) .

A principal via de eliminação da RFP e seus metabólitos é a excreção biliar (60-65%) (ALLEGRA *et al*., 2017; ARBEX *et al*., 2010). É um medicamento concentração-dependente (GUMBO, 2007; JAYARAM, 2003). Os dois parâmetros que indicam o efeito bactericida da RFP são as razões entre concentração sérica máxima (C_{max}) e concentração inibitória mínima (CIM) (C_{max}/CIM) e entre a área sob a curva e CIM (ASC/CIM), enquanto a razão C_{max}/CIM estaria relacionada à resistência (ALLEGRA *et al*., 2017; AUBRY *et al*., 2022; GUMBO, 2007; JAYARAM, 2003).

Além da concentração sérica, para avaliar a eficácia terapêutica contra patógenos intracelulares, torna-se importante conhecer as concentrações intracelulares alcançadas pelos diferentes agentes antimicrobianos (PEA, 2018). Ziglan (2002) demonstrou que 2,5h após a administração de dose oral de 600 mg de RFP em 15 pacientes submetidos à broncoscopia por fibra óptica, as concentrações médias no soro e macrófagos alveolares foram de 15,48 ug/ml e 251,8 ug/ml; respectivamente. Essas concentrações excederam o CIM para patógenos respiratórios comuns, incluindo o *M. tuberculosis*, o que corrobora com a eficácia clínica observada da rifampicina no tratamento de uma ampla variedade de infecções do trato respiratório (ZIGLAM, 2002).

Para o *M. leprae, d*evido à ausência de crescimento *in vitro*, os estudos de CIM para este microrganismo se limitam aos experimentos em camundongos, que compreendem um grande número de animais tratados com diferentes doses. E, embora o nível de RFP alcançado no sangue possa variar de acordo com a linhagem de camundongos, a CIM considerada para o *M. leprae* é de <1ug/ml (BULLOCK, 1983). A administração de RFP em doses variando de 0,03% a 0,1% da dieta resultaram em níveis séricos de 2-8 ug/mL (SHEPARD *et al*., 1971), que são semelhantes aos níveis alcançados em soro de pacientes recebendo 600 mg de RFP diariamente (ACOCELLA, 1978).

A DDS é um análogo químico de sulfamina piridina, sintetizada em 1908, com atividade anti-inflamatória e antibacteriana. Tem sido usada desde 1949 na hanseníase e outras doenças cutâneas, como dermatite herpertiforme, dermatose pustulosa subcorneana e acne vulgaris (ZHU; STILLER, 2001). É bem absorvida após administração oral e o tempo para atingir a C_{max} após dose única de 100 mg pode variar de 2 a 8h, com meia vida de absorção de 1,1h (ZUIDEMA; HILBERS-

MODDERMAN; MERKUS, 1986). O metabolismo ocorre por acetilação pela N-acetiltransferase (NAT) no fígado. Enquanto alguns indivíduos metabolizam o fármaco rapidamente (acetiladores rápidos), outros o fazem de forma lenta (acetiladores lentos). Os pacientes que são acetiladores rápidos podem necessitar de ajustes nas doses, enquanto os acetiladores lentos são mais propensos a desenvolver eventos adversos, particularmente hematológicos. A meia vida de eliminação é altamente variável, entre 14 e 83 hs, sendo que 90% da dose de 100mg será eliminada dentro de 9 dias. A DDS tem afinidade por vários tecidos, incluindo pele, músculo e especialmente fígado e rim, onde tende a permanecer até 3 semanas após o término da terapia (MOLINELLI *et al*., 2019; VENKATESAN, 1989; ZUIDEMA; HILBERS-MODDERMAN; MERKUS, 1986). A DDS é bacteriostática, a CIM é de 0,003mg/L, é considerada segura, com intervalo terapêutico de 0,5 a 5mg/L (MOLINELLI *et al*., 2019; VENKATESAN, 1989; ZUIDEMA; HILBERS-MODDERMAN; MERKUS, 1986). Apesar disso, o longo período de uso e as reações adversas dose-dependentes, como a hemotoxicidade, podem reduzir a adesão à terapia, influenciando na resposta terapêutica (ZHU; STILLER, 2001; MOURA *et al*., 2014).

A CLO é um corante com estrutura complexa e altamente lipofílica. Foi originalmente descrita em 1957 e era o protótipo do corante vermelho brilhante riminofenazina. Foi avaliada na hanseníase pela primeira vez em 1962 em ensaio clínico, no qual os pacientes apresentaram melhora, especialmente quando a CLO foi associada à DDS (BROWNE, 1965). Seu mecanismo de ação antimicrobiano não está totalmente elucidado. Em 1976, Morrison e Marley, teorizaram que a clofazimina se ligaria ao longo do DNA em sequências de bases que contêm guanina, o que resultaria na inibição da replicação bacteriana (MORRISON; MARLEY, 1976). Além disso, tem sido sugerido que a CLO poderia agir na cadeia respiratória. Uma vez que as moléculas de fenazina são compostos auto-oxidáveis, poderiam atuar como aceptores artificiais de elétrons, e o sistema respiratório oxidaria a CFZ ao invés da nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido (NADH), causando uma redução na quantidade de adenosina 5’- trifosfato (ATP) disponível para o metabolismo da bactéria (HEIKAL *et al*., 2016; YANO *et al*., 2011). Uma outra hipótese, seria um efeito disruptivo deste agente antimicrobiano sobre a integridade e função da membrana, devido a um aumento da atividade da fosfolipase microbiana

e diminuição da captação de K+, que precede e inibição do crescimento bacteriano (BOPAPE, 2004).

A CFZ é administrada por via oral e sua absorção varia de 45 a 62%. Duas horas após dose única de 100 mg, concentrações plasmáticas que variam de 0,5 a 4 µg/mL são alcançadas (NIX *et al.*, 2004; VERREST, 2017). Quanto à distribuição, parece acumular no plasma, tecido adiposo e macrófagos, após múltiplas doses. A meia-vida de eliminação é longa (70 dias), sendo a sua principal via de eliminação a biliar. No entanto, mais estudos são necessários para melhor entendimento da farmacocinética e farmacodinâmica da CFZ (AUBRY *et al*., 2022; NIX *et al*., 2004; VERREST; DORLO, 2016).

1.5 Influência do polimorfismo genético na disposição cinética dos fármacos

A farmacocinética (PK) abrange os processos relacionados à trajetória de um fármaco desde sua administração até sua disponibilidade biológica, e é composta por quatro fases distintas: absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME). Esses processos são influenciados por fatores biológicos, fisiológicos e físico-químicos, os quais são regulados pela expressão e atividade de enzimas metabolizadoras e/ou transportadores de fármacos (ZHOU; INGELMAN-SUNDBERG; LAUSCHKE, 2017).

As enzimas metabolizadoras convertem xenobióticos, fármacos e compostos lipofílicos em moléculas/metabólitos mais polares, que são excretados na urina ou nas fezes. Essas reações, comumente denominadas reações de Fase I, são responsáveis por reações de oxidação, redução e hidrólise, sendo a principal delas a oxidação. Os citocromos P450 (CYP) constituem uma superfamília de isoformas enzimáticas da proteína heme que desempenham papel fundamental no metabolismo de fármacos. São agrupadas em 20 famílias de acordo com a homologia entre as sequências de aminoácidos. Três dessas famílias — CYP1, CYP2 e CYP3 — contêm enzimas que atuam sobre uma grande variedade de substratos, sendo responsáveis por 70% a 80% de todas as reações da fase I. As formas mais abundantes de CYP450 são a 3A4, 2C9, 2C8, 2E1 e 1A2, enquanto as menos abundantes são 2A6, 2D6, 2B6, 2C19 e 3A5 (CACABELOS *et al*., 2018;

ZANGER; SCHWAB, 2013). Essas enzimas estão localizadas dentro do retículo endoplasmático da maioria das células em concentrações variáveis, sendo a maior, encontrada nos hepatócitos (BERTZ; GRANNEMAN, 1997; EVANS; RELLING, 1999; SCHAFFENBURG; LOCKSHIN; DEKLOTZ, 2021; ZHOU; INGELMAN-SUNDBERG; LAUSCHKE, 2017).

Além dessas, também fazem parte do metabolismo de Fase I as mono-oxigenases, amina oxidases, álcool desidrogenases, esterases e peroxidases (ESTEVES; RUEFF; KRANENDONK, 2021). A introdução desses grupos polares por reações de Fase I fornece sítios que permitem reações mediadas por enzimas de Fase II. Essas enzimas são responsáveis pela conjugação dos fármacos com moléculas endógenas, como ácido glicurônico - Glucuronosiltransferases (UGTs), sulfato - Sulfotransferases (SULTs), glutationa - Glutationa S-transferases (GSTs) e grupos acetil - N-acetiltransferases (NATs). De uma forma geral, os produtos da fase II são mais hidrossolúveis e, portanto, eliminados mais facilmente do organismo (JANOO, 2012; STANLEY, 2017).

Os genes que codificam as enzimas CYP 450, em especial CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4, são especialmente importantes para a farmacogenética, sendo responsáveis pela metabolização de 60-80% dos fármacos comumente utilizados (BERTZ; GRANNEMAN, 1997; EVANS; RELLING, 1999). A atividade destes pode ser controlada por variantes genéticas, etnia, indução por xenobióticos, fatores endógenos, doenças, idade, sexo, nutrição e regulação epigenética (BERTZ; GRANNEMAN, 1997; EVANS; RELLING, 1999). Os fenótipos correspondentes às expressões diferenciadas destes genes são traduzidos em metabolizadores extensivos, intermediários, pobres e ultra-rápidos (BERTZ; GRANNEMAN, 1997; EVANS; RELLING, 1999)..

Adicionalmente, os transportadores, que são proteínas carreadoras presentes na membrana celular, desempenham um papel crucial na absorção, distribuição e eliminação tanto de substâncias endógenas quanto de fármacos. Eles são classificados em transportadores de influxo e efluxo. A maioria dos transportadores identificados até agora estão categorizados em duas superfamílias: os transportadores de ligação ao ATP (ABC - inglês: *ATP binding cassete* e os transportadores de soluto (SLC). O Comitê de Nomenclatura da Organização do Genoma Humano (HUGO) categorizou os 49 transportadores ABC em sete famílias

(ABCA a ABCG), e os 360 transportadores SLC em 46 famílias (SLC1 a SLC46). Alguns membros já foram categorizados e relacionados a transporte de substratos endógenos e exógenos específicos, incluindo fármacos. Outros estão sendo caracterizados e podem ou não transportar agentes farmacêuticos (DEEKEN *et al*., 2007; SHARMA; SINGH; SHARMA, 2021; ZHOU; INGELMAN-SUNDBERG; LAUSCHKE, 2017). Compreender a interação entre fármacos e as proteínas transportadoras de influxo/efluxo, bem como as enzimas metabolizadoras, é essencial para o planejamento terapêutico (ESTEVES, 2021; MURRAY, 2017; ZHOU, 2016).

Em seres humanos, foram identificados mais de 40 transportadores ABC, classificados em 7 subfamílias (ABCA a ABCG) com base na estrutura gênica, sequência de aminoácidos, organização de domínios e análise filogenética. Dentre eles, pelo menos 11, estão envolvidos no desenvolvimento de resistência a múltiplas drogas (MDR). Dentre estes, destacam-se as proteínas associadas à resistência a múltiplos fármacos (MRPs/ABCCs); a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP/ABCG2) e a glicoproteína P (P-gp), também chamada de ABCB1, (ECKFORD; SHAROM, 2009; HODGES *et al*., 2011; LIU, 2019).

Já foram descritos diversos transportadores de membrana que fazem o efluxo de fármacos, porém a P-gp, é uma das mais bem caracterizadas até o momento. É uma proteína que atua como uma bomba de efluxo de fármacos e está envolvida na resistência a múltiplos fármacos, um fenômeno em que as células cancerígenas ou outras células com alterações patológicas desenvolvem a capacidade de resistir aos efeitos de vários medicamentos. A expressão aumentada da P-gp pode resultar na expulsão eficiente de diversos fármacos do interior das células, diminuindo sua concentração intracelular e reduzindo sua eficácia terapêutica (ECKFORD; SHAROM, 2009; HODGES *et al*., 2011; LIU, 2019).

A P-gp é codificada pelo gene de resistência a múltiplos medicamentos (*MDR1*) ou *ABCB1*, localizado no cromossomo 7q21. É amplamente expressa na membrana plasmática, membrana do Golgi e canalículos intracelulares dos tecidos humanos normais, incluindo o fígado, rins, cólon, glândula adrenal, intestino, placenta, células precursoras hematopoiéticas e células endoteliais nas barreiras sangue-cérebro, sangue-placenta e sangue-testículos (KATAYAMA; NOGUCHI; SUGIMOTO, 2014). Além desses tecidos, a P-gp também está presente na pele,

principalmente nos queratinócitos e bainha radicular dos folículos pilosos (SCHIFFER, 2003; SLEEMAN; WATSON; MURISON, 2000); em células no sistema imunológico, como células-tronco hematopoéticas, células T, células B, células NK e macrófagos (GUPTA; GOLLAPUDI. 1993) e células dos capilares endoteliais de nervosos periféricos (SAITO *et al*., 2001). A P-Glicoproteína atua no transporte e/ou secreção de seus substratos e na proteção desses tecidos contra substâncias fisiologicamente ativas, agentes citotóxicos e xenobióticos (KATAYAMA; NOGUCHI; SUGIMOTO, 2014).

Dentre os transportadores de soluto (SLC), o polipepitídeo transportador de ânions orgânicos (OATP) tem o maior espectro de substratos. Existem 11 isoformas de OATP identificados em humanos, que são amplamente distribuídos por todo corpo humano, especialmente no intestino, fígado e rim (ZHOU; INGELMAN-SUNDBERG; LAUSCHKE, 2017). A maioria dos substratos dos transportadores OATP são ânions hidrofóbicos. Os substratos endógenos prototípicos de OATPs incluem estrona-3-sulfato (ES), ácidos biliares, hormônios tireoidianos, prostaglandinas, eicosanóides, esteroides e seus conjugados; enquanto os substratos exógenos clássicos de OATPs incluem agentes anticancerígenos como imatinib e metotrexato, inibidores de protease do HIV, estatinas e fármacos antituberculose (CLARKE; CHERRINGTON, 2012; SHARMA *et al*., 2009; VAVRICKA *et al*., 2002; WISHART *et al*., 2017). OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 e OATP2B1 são as primeiras isoformas descritas em humanos e são reconhecidos como os OATPs mais importantes envolvidos na farmacocinética de fármacos (HAGENBUCH; GUI, 2008; ZHOU; INGELMAN-SUNDBERG; LAUSCHKE, 2017).

Os genes que codificam as proteínas transportadoras de membrana OATP são denominados *Solute Carrier Organic Anion (*SLCO). Polimorfismos nesses genes têm um impacto significativo na farmacocinética dos substratos medicamentosos transportados por essas proteínas (CLARKE; CHERRINGTON, 2012). Variantes gênicas associadas com redução na expressão ou na função da proteína OATP podem resultar em níveis sanguíneos mais altos dos medicamentos transportados aumentando assim o risco de efeitos colaterais. Por outro lado, polimorfismos que aumentam a atividade da proteína OATP podem resultar em uma taxa mais rápida de absorção e eliminação de medicamentos, levando a níveis

sanguíneos mais baixos e possivelmente comprometendo a eficácia do tratamento (WEINER *et al*., 2010; ZHOU; INGELMAN-SUNDBERG; LAUSCHKE, 2017).

Além das enzimas e proteínas envolvidas no metabolismo dos fármacos, fatores de transcrição que atuam regulando a expressão destes genes podem impactar na resposta terapêutica. O receptor de pregnano X (PXR) e receptor de androstano constitutivo (CAR) são receptores hormonais nucleares que estão envolvidos na regulação transcricional de enzimas metabolizadoras e proteínas transportadoras de fármacos (ALLEGRA *et al*., 2017; CHEN *et al*., 2020; THOMAS *et al.,* 2020). A vitamina D também regula a transcrição destes genes por meio da ligação ao seu receptor nuclear (VDR). O envolvimento da vitamina D com a modulação da resposta imune por meio do VDR está amplamente documentado. Da mesma forma o VDR parece estar associado à regulação de genes responsáveis pelo transporte de fármacos, como a RFP (ALLEGRA *et al*., 2017; THOMAS *et al.,* 2020). Assim, polimorfismos em genes que atuam nos processos farmacocinéticos têm potencial para interferir na biodisponibilidade dos fármacos (ALLEGRA *et al*., 2017; CHEN *et al*., 2020; THOMAS *et al.,* 2020) e a compreensão dessa interferência tem se mostrado importante para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes.

Uma vez que a resposta terapêutica individual é bastante variável e afeta a eficácia e segurança dos fármacos, é importante compreender os fatores envolvidos nesse processo. Além da idade, estilo de vida, co-morbidades, interações medicamentosas, a genética humana responde por aproximadamente 30% da variabilidade da resposta aos fármacos. Tais determinantes genéticos afetam tanto a farmacocinética quanto a farmacodinâmica (INGELMAN-SUNDBERG; RODRIGUEZ-ANTONA, 2005). Portanto, investigar a interação entre os processos farmacocinéticos e genética humana pode contribuir para implementar terapias personalizadas e seguras.

1.6 Farmacogenética e terapêutica individualizada na hanseníase

A farmacogenética é um dos pilares da chamada medicina personalizada e é uma ferramenta importante para melhorar o sucesso terapêutico e minimizar os efeitos adversos. Conhecer os perfis genéticos que interferem no metabolismo dos

fármacos contribui para a melhor seleção de medicação ou ajuste de dose, resultando em administração mais segura, resposta rápida e redução de custos (WEITENDORF; REYNOLDS, 2016). Estima-se que negligenciar o *background* farmacogenético pode implicar em risco de 60-80% de prescrição inapropriada (CACABELOS *et al*., 2014; TORRELLAS; CARRIL; CACABELOS, 2017).

A maquinaria farmacogenômica é composta por genes enquadrados em cinco principais categorias: os associados com os fenótipos da doença tratada; os associados com o mecanismo de ação do fármaco; os associados com metabolismo do fármaco; os que codificam transportadores do fármaco; e os pleiotrópicos, que são envolvidos em várias vias (BERTZ; GRANNEMAN, 1997; EVANS; RELLING, 1999).

Na tuberculose, vários estudos tem investigado a influência da genética na variabilidade interindividual observada na resposta aos tratamentos. Estes sugerem que polimorfismos em genes envolvidos no metabolismo e transporte da RFP poderiam explicar variações nas concentrações plasmáticas desse medicamento, que são importantes para o tratamento da hanseníase e tuberculose (ALLEGRA *et al.,* 2017; CHEN *et al*., 2020; CHIGUTSA *et al.,* 2011; DOMPREH *et al*., 2018; MIRAJ *et al*., 2022; RAMACHANDRAN; SWAMINATHAN, 2012; SLOAN *et al*., 2017; SONG *et al.*, 2013; THOMAS *et al.*, 2020; WEINER *et al.*, 2010; ZHANG 2022).

Estudos mostram ainda, uma variabilidade interindividual de até 10 vezes nos parâmetros farmacocinéticos da RFP (WILKINS *et al*., 2008). Até 85% dos pacientes com tuberculose pulmonar atingem doses sub-terapêuticas de RFP (RAMACHANDRAN *et al*., 2019). Variantes em genes que codificam enzimas metabolizadoras e transportadores de fármacos estão associados às variações nas concentrações plasmáticas de RFP (ALLEGRA *et al*., 2017; BAIETTO *et al*., 2014; CHIGUTSA *et al*., 2011; DOMPREH *et al*., 2018; RAMACHANDRAN; SWAMINATHAN, 2012; SLOAN *et al*., 2017; SONG *et al*., 2013; WEINER *et al*., 2010).

Com vistas ao uso da farmacogenética na prática clínica, bases de dados têm sido criadas com o intuito de obter diretrizes para a implementação destes testes. Nesse contexto, a base de dados REFARGEN criada em 2003, tem compilado frequências alélicas dos principais genes envolvidos com a metabolização e transporte de fármacos na população brasileira. A intensa heterogeneidade

genética de nossa população e a regulamentação de novos fármacos no Brasil, que não requer a condução de testes clínicos com a nossa população, tornam os estudos de farmacogenética de suma importância em nosso país e limitam o uso de dados gerados para outras populações (https://www.refargen.org.br).

Além do impacto farmacológico, o esclarecimento dos fatores que afetam uma terapia medicamentosa tem grande impacto financeiro. Um exemplo representativo disso é dado pelo uso dos inibidores de Fator de Necrose Tumoral (TNF). Os custos do uso destes medicamentos podem exceder US$15.000 por paciente por ano, no entanto, apenas 40% destes indivíduos respondem ao tratamento (HARPER; TOPOL, 2012).

Nesse mesmo contexto, é importante lembrar que a implementação de testes farmacogenéticos na prática clínica, com base na medicina de precisão, já é realidade para algumas doenças infecciosas como, por exemplo, a genotipagem para variantes no gene *IL28B* como auxílio na tomada de decisão sobre o tratamento da hepatite C (BERGER; KIM, 2012; OSAKI *et al*., 2011).

Em hanseníase, embora não haja dados na literatura sobre o papel da farmacogenética no desfecho do tratamento, as diretrizes do MS/Brasil de 2016 consideram a necessidade de avaliação de parâmetros relacionados ao metabolismo dos fármacos da PQT para os casos de falência terapêutica (BRASIL, 2016). Apesar deste alerta, os poucos estudos de farmacogenética em hanseníase ativeram sua investigação a ocorrência de reações adversas (BEIGUELMAN, 1976; LOPES, 2015). Dessa forma é evidente a necessidade de estudos que esclareçam a associação entre variantes genéticas e o desfecho terapêutico nessa doença, contribuindo para a otimização, e eventual individualização, do tratamento.

1.7 Cenário atual: epidemiologia e retratamento

Apesar da eficácia e efetividade da PQT, que reduziu a prevalência da hanseníase de 5 milhões de casos em 1980 para 132.802 em 2021, novos casos da doença continuam sendo detectados em todo o mundo (WHO, 2021). Brasil, Índia e Indonésia respondem por 75% do total dos casos notificados no mundo (WHO, 2022). Campanhas locais de eliminação da hanseníase, coordenadas pela OMS, têm sido realizadas com foco em áreas endêmicas e, apesar de seu progresso,

ainda é provável que a eliminação não seja alcançada em alguns países (WHO, 2022).

Em relação à taxa de detecção de novos casos, é necessário considerar o impacto da pandemia do COVID-19, que acarretou uma diminuição de novas notificações. Em 2020 houve uma queda de 38,6% no número de novos casos notificados (129.192 casos novos) em relação ao ano de 2019 (WHO, 2021). No último boletim já foi observado um aumento na detecção, sendo registrados 140.594 novos casos, mas provavelmente este número ainda não reflita a real situação (WHO, 2022).

Outro indicador importante para o controle da hanseníase é o número de recidivas, definida como reativação da doença após anos de alta por cura, em paciente que completaram o regime terapêutico regular e por tempo adequado. Em 2021 o Brasil foi responsável pela notificação de 1.212 recidivas, o que corresponde a 38% dos casos de recidiva no mundo (WHO, 2022).

No entanto, há divergência entre estudiosos sobre qual período entre alta por cura e reaparecimento dos sintomas deve ser considerado e ainda quais sinais e sintomas atendem ao critério de reativação da doença. Nascimento e colaboradores (2022), em estudo retrospectivo com pacientes brasileiros, relataram uma mediana de tempo de 10 anos até diagnóstico de recidiva para seus pacientes, adicionalmente consideraram dados clínico-epidemiológicos, informações laboratoriais e resultados baciloscópicos para caracterização do pacientes com recidiva. Rajkumar (2021) relatou em seu trabalho a dificuldade enfrentada na Índia para o diagnóstico de recidiva, uma vez que a Índia não possui um registro sistemático desses casos. Em sua pesquisa, conduzida em quatro distritos do Sul da Índia, encontrou um risco cumulativo de recidiva de 2,24%, porém uma taxa de incapacidade de 30,9%, o que pode indicar o diagnóstico tardio dessas recidivas. (RAJKUMAR, 2021). De acordo com Nascimento *et al.* (2022), a ausência de critérios e índices normalizados para avaliar a recidiva nos diferentes serviços de saúde torna difícil a comparação do número real de casos de recidiva (NASCIMENTO *et al*., 2022).

Em 2016 a OMS ampliou os casos nos quais há necessidade de continuação do tratamento para além da recidiva e iniciou a coleta de informações de pacientes que foram readmitidos após a descontinuação da PQT sob a categoria

de "casos de retratamento" (WHO, 2017). Em 2021 foram registrados 9.224 casos de retratamento no mundo, sendo o Brasil responsável por 3.586 (39%) deles (WHO, 2022). No mesmo ano, no Brasil, o MS amplia as situações clínicas a serem consideradas após a alta por cura, e além da recidiva, inclui as situações de reação reversa hansênica, que não está relacionada à persistência de bacilo e portanto, não envolve o retratamento com PQT, e as situações de insuficiência e falência terapêutica, nas quais há de ser considerada a persistência bacilar e retratamento do paciente (BRASIL, 2016).

Insuficiência terapêutica são casos que não receberam tratamento adequado, quer por diagnóstico equivocado (paciente MB erroneamente classificado e tratado como PB), ou ainda casos de persistência da doença no término das doze doses que permanecem com sinais e sintomas de doença ativa e necessitam de 12 doses adicionais, situação que ocorre principalmente em pacientes com alta carga bacilar ao diagnóstico. Já a persistência da doença após a administração de 24 doses é classificada como falência terapêutica. A chance de resistência do patógeno aos fármacos usados na PQT é grande nesses casos, e é orientação do MS que amostras de biópsias de lesões tanto desses pacientes como dos pacientes de recidiva sejam encaminhadas para serviços de referência para investigação de mutações no genoma do *M. leprae* já associadas a resistência à DDS, RFP e OFLO e só então reiniciar o tratamento (BRASIL, 2016). Adicionalmente, o MS orienta considerar a possibilidade de alterações enzimático-metabólicas para aqueles cuja investigação molecular de resistência não detectou mutação de resistência para nenhum dos principais fármacos da PQT (BRASIL, 2016).

Outra situação a ser considerada nesse cenário, é a discriminação entre recidiva genuína e reinfecção, que é de grande relevância. No entanto, a distinção entre as cepas de *M. leprae* nos dois episódios da doença, sugerindo reinfecção como causa da recidiva, tem sido pouco estudada devido à dificuldade na obtenção de amostras para comparação. Assim, apesar da discussão ser antiga, não há consenso entre os especialistas sobre as causas de reativação da hanseníase (DA SILVA ROCHA et al., 2011; KAR; SHARMA, 2008; STEFANI *et al*., 2017). Nesse contexto, considerando o tempo prolongado de estabelecimento da doença, o período da recidiva é um dado importante a ser considerado, uma vez que autores

defendem maior probabilidade de reinfecção nos casos de recidiva tardia (KAR; SHARMA, 2008).

Quanto a resistência do patógeno, os *loci* do *M. leprae* convencionalmente pesquisados são *folP1* para dapsona, *rpoB* para rifampicina e *gyrA* para ofloxacina (CAMBAU *et al*., 1997). No entanto a resistência do patógeno aos fármacos usados no tratamento da hanseníase explica muito pouco do número de recidivas e falências terapêuticas detectadas no Brasil. Prova disso é que embora um grande número de casos de recidivas seja detectado, apenas 8,4%, 13,3% e 1,9% dos casos podem ser explicados por mutações que sabidamente conferem resistência bacilar à rifampicina, dapsona e ofloxacina, respectivamente (CAMBAU *et al*., 2018). Entre 2018 e 2020, de 1183 casos investigados para falência terapêutica, apenas 16 (1,8%) apresentavam apresentam infecção por cepa de *M. leprae* com genótipo de resistência à dapsona, rifampicina e/ou ofloxacina nos códons convencionalmente investigados. Destes, 50%, 43% e 7% eram pacientes de recidiva, suspeitas de falência terapêutica e casos novos, respectivamente (ANDRADE *et al*., 2022).

Dado que grande parte dos casos com necessidade de retratamento (recidiva e falência terapêutica) não são explicados pela resistência do bacilo aos fármacos utilizados na PQT; que MS recomenda considerar a possibilidade de alterações enzimático-metabólicas nesses pacientes; e que trabalhos de farmacogenética se limitam a eventos adversos a DDS, entendemos que é essencial a busca de ferramentas que esclareçam a influência da genética humana no desfecho retratamento no Brasil. A partir desta elucidação, estratégias poderão ser elaboradas para otimizar o tratamento da hanseníase e consequentemente, interromper a cadeia de transmissão da doença.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo principal

Identificar a contribuição da farmacogenética para o desfecho retratamento em hanseníase no Brasil.

2.2 Objetivos secundários

- ✓ Sequenciar os farmacogenes: *ABCB1; SLCO1B1; SLCO1B3; CES2; PXR; VDR; AADAC, NAT2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4* na população estudada;
- ✓ Detectar variantes na sequência dos genes investigados em casos de retratamento de hanseníase e em casos de sucesso terapêutico com a primeira PQT;
- ✓ Determinar a frequência das variantes encontradas nos genes investigados nos casos de retratamento de hanseníase e em casos de sucesso terapêutico com a primeira PQT;
- ✓ Investigar a associação de polimorfismos nos genes investigados com o sucesso ou retratamento na primeira PQT;
- ✓ Contribuir com os bancos de dados sobre as frequências de variantes em farmacogenes responsáveis pelo metabolismo da grande maioria dos fármacos fornecendo dados sobre a população brasileira.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo e Casuística

Este estudo apresenta um desenho caso-controle que incluiu 185 indivíduos. Foram selecionados como casos 128 indivíduos com hanseníase MB; sem mutações que conferem resistência bacilar à rifampicina, dapsona e ofloxacina; que apresentaram recidiva ou falha terapêutica após PQT convencional e necessitaram de retratamento. O grupo controle foi composto por 57 casos de hanseníase MB com sucesso terapêutico no primeiro esquema de 12 ciclos de PQT finalizado há pelo menos cinco anos (Tabela 1).

Casos e controles foram provenientes do Estado de São Paulo. A estratégia de amostragem para os casos foi baseada na entrada consecutiva de amostras na rede de vigilância de resistência molecular do ILSL. Estes incluiram fonte retrospectiva de amostras de DNA coletadas entre 2011 e 2018. O grupo controle foi constituído a partir de amostras de DNA de casos de outros estudos sobre genética de hanseníase em andamento no instituto.

Este trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru – SP (número do parecer: 4.499.398) (Anexo A), com dispensa do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes incluídos no estudo caso-controle

Variáveis	**Caso (128)**	**Controle (57)**
Idade (média±dp)	50±13	34±15
Sexo		
Feminino	34 (0,27%)	19 (0,33%)
Masculino	94 (0,73%)	38 (0,67%)
Etnia		
Branco	56 (0,44%)	48 (0,84%)
Pardo	08 (0,06%)	03 (0,05%)
Preto	07 (0,05%)	03 (0,05%)
Amarelo	02 (0,02%)	01 (0,02%)
Não informado	55 (0,43%)	02 (0,04%)
Forma Clínica		
MHV	72 (0,56%)	32 (0,56%)
MHD	23 (0,18%)	07 (0,12%)
MHDV	27 (0,21%)	02 (0,04%)
MHDT	1 (0,01%)	00 (0,00%)
Não informado	05 (0,04%)	16 (0,28%)

Dp: desvio padrão
Formas clínicas da hanseníase: MHV hanseníase virchoviana; MHD hanseníase dimorfa; MHDV Hanseníase dimorfa-virchoviana; MHDV – hanseníase dimorfa-tuberculoide.

3.2 Seleção de genes

Os 13 genes candidatos foram selecionados por meio de busca na literatura e por critérios funcionais para a farmacocinética dos fármacos utilizados na PQT: RFP, DDS e CLO, de acordo com a base de dados *DrugBank* (WISHART *et al*, 2017).

Foram escolhidos sete genes que codificam para proteínas transportadoras e fatores de transcrição envolvidos com o metabolismo desses fármacos: *ABCB1*;

SLCO1B1; *SLCO1B3*; *CES2*; PXR (*NR1I2)*; *VDR; AADAC*; genes codificadores das enzimas da família do citocromo P450 responsáveis pela metabolização dos medicamentos usados na PQT: *CYP2C9*, *CYP2C8*, *CYP3A4*, *CYP2A6, CYP2E1* e o gene codificador da enzima de fase II, N-acetiltransferase 2 (*NAT2*), responsável pela metabolização da DDS (Quadro 2).

Quadro 2 - Dados de genes associados ao metabolismo dos fármacos usados na PQT da hanseníase avaliados neste estudo

Gene	Nome do Gene	Função Farmacocinética	Fármaco alvo
ABCB1	*ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1*	Transportador	Rifampicina Clofazimina
SLCO1B1	*Solute Carrier Organic Anion TransporterFamily Member 1B1*	Transportador	Rifampicina
SLCO1B3	*Solute Carrier Organic Anion TransporterFamily Member 1B3*	Transportador	Rifampicina
CES2	*Carboxylesterase2 (intestine/ liver)*	Hidrolases	Rifampicina
NR1I2 (PXR)	*Pregnane X Receptor*	Fator de transcrição (CYP 3A4)	Rifampicina
VDR	*Vitamin D Receptor*	Fator de transcrição	Rifampicina
AADAC	*Arylacetamidedeacetylase*	Hidrolase	Rifampicina
NAT 2	*N-cetyltransferase 2*	Fase II	Dapsona
CYP2E1	*Cytochrome P450 Family 2 Subfamily EMember 1*	Fase I	Dapsona Rifampicina
CYP2A6	*Cytochrome P450Family 2 Subfamily AMember 6*	Fase I	Rifampicina
CYP2C8	*Cytochrome P450Family 2 Subfamily CMember 8*	Fase I	Dapsona Rifampicina
CYP2C9	*Cytochrome P450Family 2 Subfamily CMember 9*	Fase I	Dapsona Rifampicina
CYP3A4	*Cytochrome P450Family 3 Subfamily AMember 4*	Fase I	ClofaziminaDapsona Rifampicina

Fonte: Adaptado de Allegra *et al*., 2017; Chigutsa *et al*., 2011; Nakajima *et al*., 2011;Shimizu *et al*., 2012; Sloan *et al*., 2017; Song *et al*., 2013; Wishart *et al.,* 2017.

3.3 Preparo das bibliotecas para sequenciamento

Foram preparadas e sequenciadas 267 bibliotecas com uso do kit AmpliSeq Library PLUS for Illumina®. O painel de primers customizado empregado produz 260 amplicons para sequenciamento de 13 farmacogenes com cobertura de 99,24%. O tamanho médio dos fragmentos gerados foi de 320pb. Para a purificação das bibliotecas com seleção dos fragmentos com tamanhos de interesse foi utilizado o kit ProNex® Size-Selective DNA Purification System (Promega®). O *input* de DNA para

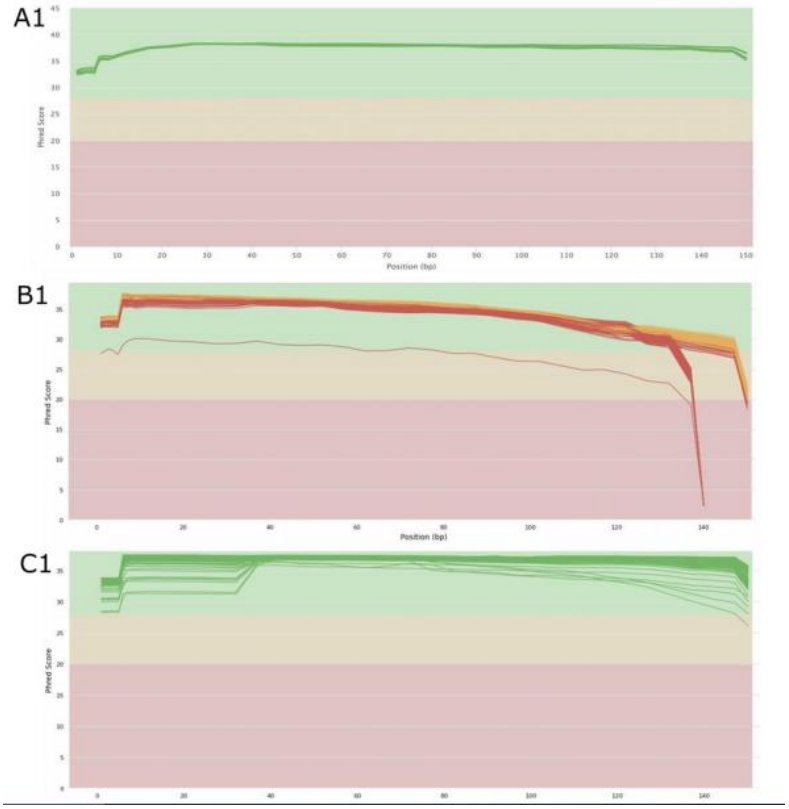
preparo das bibliotecas para sequenciamento das regiões genômicas foi de 10ng, conforme recomendação do kit utilizado.

3.4 Análises primárias das corridas de sequenciamento

Os sequenciamentos foram feitos em equipamento MiSeq Illumina e distribuídos em três corridas. Todas as bibliotecas sequenciadas foram submetidas a uma análise primária dos dados que consiste em avaliar os parâmetros de qualidade das leituras geradas. As 267 amostras foram divididas em três tempos de sequenciamento diferentes sendo o primeiro com 8 amostras (A1), o segundo com 163 (B1), e terceiro com 96 (C1) amostras (Figura 2).

Inicialmente, a análise primária dos dados de sequenciamento foi realizada usando as ferramentas FastQC (ANDREWS; KRUEGER, 2012) e MultiQC (EWELS *et al*., 2016). Posteriormente, as sequências de baixa qualidade e as que apresentaram adaptadores do sequenciamento foram removidas com o Cutadapt (MARTIN, 2011). Para a análise individualizada, o FastQC foi executado em cada par de bibliotecas, gerando relatórios dos parâmetros do sequenciamento em cada amostra. Esses relatórios foram agrupados na estratificação inicial com o auxílio da ferramenta MultiQC. A Figura 2 representa os valores médios de qualidade em cada posição das bases nas *reads*. O eixo y nos gráficos mostram as pontuações de qualidade, sendo que quanto maior a pontuação, melhor a qualidade da base em cada posição. O plano de fundo do gráfico divide o eixo y em camadas de qualidade do sequenciamento, sendo a qualidade muito boa = Q>30 (verde), qualidade razoável = Q>20 (laranja) e qualidade ruim = Q<20 (vermelho). Todas as bibliotecas de amostras humanas avaliadas apresentaram boa qualidade para as análises posteriores. As amostras B1, que apresentaram baixa qualidade a partir da posição 130, foram posteriormente processadas para remoção das regiões de baixa qualidade (Figura 2).

Figura 2 - Média da qualidade de cada base das reads analisadas das bibliotecas de humanos. A1) 8 amostras; B1) 163 amostras; C1) 96 amostras



3.5 Chamada de Variantes

Após a análise primária dos dados de sequenciamento, todos os arquivos gerados pelo sequenciador foram submetidos às análises secundárias e terciárias que convergiram para chamada de variantes. O alinhamento das leituras foi realizado após um pré-processamento com programas Samtools (LI *et al*., 2009) e Bedtools (QUINLAN; HALL, 2010) e utilizando o algoritmo Burrows-Wheeler Aligner - MEM (BWA-MEM). O genoma de referência CRCh38.p13 foi utilizado para o mapeamento (LI; DURBIN, 2009). Finalmente a chamada de variantes foi realizada utilizando o Genome Analysis Toolkit (GATK), seguindo as recomendações de boas práticas do Broad Institute (MCKENNA *et al*., 2010). No final da etapa da chamada de variantes, uma revisão manual das *reads* alinhadas também foi realizada para reduzir o risco de falsos positivos e resultados incorretos. Nessa etapa foi necessário excluir 82 amostras que não preencheram os requisitos de qualidade recomendados pelos manuais do Integrative Genomics Viewer (IGV). Após a aplicação destes

filtros, 185 amostras (128 casos e 57 controles) foram utilizadas para análises de associação (ROBINSON *et al*., 2017).

3.6 Análises de associação

As análises de associação dos SNVs e dos haplótipos foram feitas por meio de modelo de regressão logística multinomial para os modelos genéticos codominante, dominante, recessivo, superdominante e aditivo (SOLÉ *et al*., 2006) com cálculos de odds ratios (OR), intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e valores de p.. As co-variáveis sexo e etnia foram consideradas no modelo a fim de ajustar os dados.

As frequências de haplótipos foram inferidas usando o programa SNPStats verificando a frequência populacional estimada.

Variantes e haplótipos com frequência inferior a 1% foram considerados raros e não foram analisados neste trabalho.

Como critério de controle de qualidade, as variantes foram testadas quanto ao equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) por meio de teste de Qui-quadrado, testando as diferenças entre as frequências genotípicas observadas e esperadas. SNVs que não obedeceram ao HWE foram desconsiderados nas análises de associação (DEVLIN, 1995).

Foi adotado como limiar de significância estatística o valor de $p<0,05$.

Como correção para múltiplos testes adotamos o p-valor corrigido pelo método de Benjamini-Hochberg, que controla a taxa de falsas descobertas (false discovery rates - FDR) (BENJAMINI e YOSEF HOCHBERG, 1995).

Todas as análises foram realizadas utilizando usando o SNPStats (disponível em: https://www.snpstats.net/start.htm), uma ferramenta on-line para análises de associação (SOLÉ *et al*., 2006).

3.7 Levantamento de dados funcionais em bancos de dados públicos para as variantes associadas ao desfecho terapêutico

Para todas as variantes associadas ao desfecho terapêutico neste estudo foi realizado um levantamento em bancos de dados públicos: dbSNP

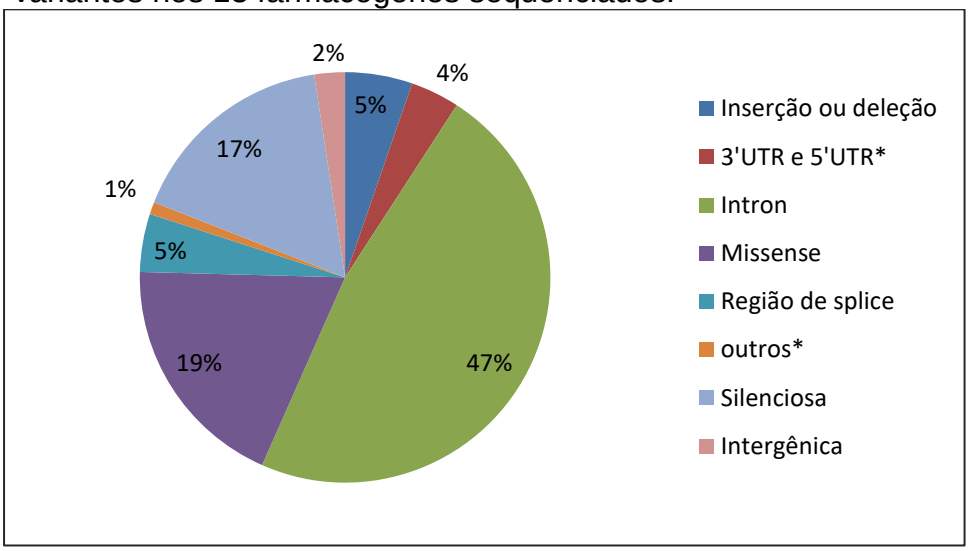
(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/), www.pharmgkb.org e Ensembl Release 109 (Feb 2023). Os dados pertinentes foram extraídos e organizados em uma tabela para facilitar a comparação e a análise dos resultados. Esse levantamento visa fornecer informações sobre a relação entre variantes genéticas, resposta a fármacos e anotações clínicas, com potencial para contribuir para a prática da farmacogenética e a otimização de tratamentos individualizados.

4 RESULTADOS

Após o controle de qualidade, foram selecionados para análise 415 variantes nos 13 farmacogenes sequenciados: 393 do tipo *single nucleotide variants (*SNVs), sendo 267 frequentes e 126 raras e 22 variantes estruturais do tipo indel (*SVs – structural variant)*.

Essas variantes apresentaram distribuição segundo as consequências conforme ilustrado na Figura 3.

Figura 3 - Distribuição de acordo com a consequência das 415 variantes nos 13 farmacogenes sequenciados.



*frameshift, start lost e start gain *UTR (*Untranslated regions*)

4.1 Frequências alélicas menores (MAFs) de variantes em farmacogenes de proteínas e enzimas metabolizadoras de fármacos com base no ABraOM e Refargen

Dentre as 193 variantes detectadas em 8 genes das fases I e II, 76 obedeceram aos critérios de análise, ou seja, frequências do alelo menos frequente (MAF – minor allele frequency) maior do que 1% e distribuição de acordo com o EHW. As MAFs destas variantes obtidas neste estudo estão comparadas às descritas nos bancos de dados Arquivo Brasileiro Online de Mutações (AbraOM) e Refargen no Tabela 2.

Tabela 2 - Frequência dos alelos menores (MAFs) para as 76 variantes de genes das enzimas de fase I e II obtidas neste estudo e extraídas dos bancos de dados AbraOM e Refargen (continua)

Gene	Variantes	Ref.	Alt.	F (Co)	F (Ret)	F Total	F ABraOM	Refargen Pretos	Refargen Pardos	Refargen Brancos	Refargen Total
AADAC	rs2293004	C	T	0,27	0,36	0,33	0,332195	-	-	-	-
AADAC	rs12491139	C	A	0,11	0,18	0,16	0,13877	-	-	-	-
AADAC	rs1803155	G	A	0,19	0,22	0,21	0,220751	-	-	-	-
CES2	rs28382827	C	T	0,02	0,02	0,02	0,013664	-	-	-	-
CES2	rs11568309	C	T	0,01	0,02	0,02	0,009821	-	-	-	-
CES2	rs8192925	A	G	0,05	0,1	0,08	0,067037	-	-	-	-
CIAO2B	rs11863141	G	A	0,01	0,02	0,01	0,038856	-	-	-	-
CIAO2B	rs2303218	T	C	0,02	0,02	0,02	0,028181	-	-	-	-
CYP2A6	rs145014075	G	T	0,08	0,05	0,06	0,050384	-	-	-	-
CYP2A6	rs373949046	G	C	0,06	0,06	0,06	0,073139	-	-	-	-
CYP2A6	rs2002975	C	G	0,05	0,09	0,08	0,067579	-	-	-	-
CYP2A6	rs56164728	T	C	0	0,02	0,01	0,030796	-	-	-	-
CYP2A6	rs2002976	G	A	0,04	0,06	0,05	0,042772	-	-	-	-
CYP2A6	rs28399462	G	A	0,03	0,04	0,04	0,061163	-	-	-	-
CYP2A6	rs28399461	A	G	0,02	0,02	0,02	0,047049	-	-	-	-
CYP2A6	rs8192729	C	T	0,06	0,09	0,08	0,069349	0,051	0,056	0,102	0,081
CYP2A6	rs28399453	G	A	0,04	0,04	0,04	0,039812	-	-	-	-
CYP2A6	rs28399451	G	A	0,03	0,04	0,03	0,056507	-	-	-	-
CYP2A6	rs4079369	G	C	0,06	0,09	0,08	0,069718	0,051	0,056	0,101	0,081
CYP2A6	rs1809811	G	A	0,06	0,07	0,07	0,066781	-	-	-	-
CYP2A6	rs28399448	C	T	0,03	0,02	0,02	0,025663	-	-	-	-
CYP2A6	rs8192726	C	A	0,07	0,07	0,07	0,055651	-	-	-	-
CYP2A6	rs1801272	A	T	0,02	0,02	0,02	0,02012	0	0,017	0,028	0,022
CYP2A6	rs28399441	C	T	0,01	0,02	0,02	0,031651	-	-	-	-
CYP2A6	rs28399439	AC	A	0	0,02	0,01	0,030368	-	-	-	-
CYP2A6	rs28399438	A	C	0	0,02	0,01	0,032646	-	-	-	-
CYP2A6	rs8192722	G	A	0	0,02	0,01	0,030498	-	-	-	-
CYP2A6	rs8192721	C	T	0,06	0,09	0,08	0,072165	-	-	-	-
CYP2A6	rs8192720	G	A	0,01	0,03	0,02	0,0189	-	-	-	-
CYP2A6	rs28399433	A	C	0,09	0,09	0,09	-	0,09	0,091	0,067	0,078
CYP2C8	rs1058932	G	A	0,28	0,23	0,25	0,222032	-	-	-	-
CYP2C8	rs2275620	A	T	0,44	0,4	0,38	0,336892	-	-	-	-
CYP2C8	rs11572105	G	T	0,05	0,04	0,04	0,051665	-	-	-	-
CYP2C8	rs11572103	T	A	0,04	0,03	0,03	0,035867	0,129	0,034	0,028	0,038
CYP2C8	rs1058930	G	C	0,05	0,04	0,04	0,038856	0,028	0,044	0,017	0,028
CYP2C8	rs11572093	C	T	0,18	0,21	0,2	0,253629	-	-	-	-
CYP2C8	rs7098376	A	T	0,18	0,21	0,2	0,254056	-	-	-	-
CYP2C8	rs11572082	C	G	0,13	0,11	0,12	0,113151	-	-	-	-

Tabela 2 - Frequência dos alelos menores (MAFs) para as 76 variantes de genes das enzimas de fase I e II obtidas neste estudo e extraídas dos bancos de dados AbraOM e Refargen (conclusão)

Gene	Variantes	Ref.	Alt.	F (Co)	F (Ret)	F Total	F ABraOM	Refargen Pretos	Refargen Pardos	Refargen Brancos	Refargen Total
CYP2C8	rs11572081	C	T	0,04	0,07	0,06	0,032024				
CYP2C8	rs11572080	C	T	0,13	0,11	0,12	0,113151				
CYP2C8	rs11572078	T	TA	0,36	0,3	0,32	0,294696	-	-	-	-
CYP2C8	rs11572076	C	T	0,04	0,04	0,04	0,035013	-	-	-	-
CYP2C8	rs11572073	G	A	0,02	0,04	0,04	0,02263	-	-	-	-
CYP2C9	rs1799853	C	T	0,12	0,11	0,11	0,112297	0,034	0,1	0,096	0,092
CYP2C9	rs7900194	G	A	0,02	0,02	0,02	0,000871	-	-	-	-
CYP2C9	rs1057910	A	C	0,08	0,05	0,06	0,057643	0,011	0,056	0,056	0,053
CYP2C9	rs9332104	T	C	0,13	0,16	0,15	0,187447	-	-	-	-
CYP2C9	rs9332119	G	C	0,11	0,11	0,11	0,115286	-	-	-	-
CYP2C9	rs9332120	T	C	0,12	0,16	0,15	0,187447	-	-	-	-
CYP2C9	rs9332121	T	A	0,02	0,05	0,04	0,032024	-	-	-	-
CYP2C9	rs9332127	G	C	0,02	0,04	0,04	0,03544	-	-	-	-
CYP2C9	rs9332172	A	G	0,22	0,21	0,21	0,222459	-	-	-	-
CYP2C9	rs9332197	T	C	0,04	0,05	0,05	0,029889	-	-	-	-
CYP2C9	rs9332230	A	T	0,04	0,03	0,03	0,05807	-	-	-	-
CYP2C9	rs2017319	C	T	0,01	0,03	0,02	0,021349	0,074	0,045	0,011	0,028
CYP2C9	rs1057911	A	T	0,08	0,05	0,06	0,05807	0,017	0,056	0,056	0,053
CYP2E1	rs943975	C	T	0,27	0,3	0,29	0,192143	-	-	-	-
CYP2E1	rs9919386	G	A	0,07	0,09	0,09	0,067891	-	-	-	-
CYP2E1	rs6413419	G	A	0,07	0,09	0,09	0,067891	0,163	0,089	0,062	0,08
CYP2E1	rs6413421	T	C	0,07	0,02	0,04	0,047822	-	-	-	-
CYP2E1	rs915909	C	T	0,04	0,02	0,02	0,027754	0,045	0,061	0,011	0,032
CYP2E1	rs76496008	A	Ins*	0,57	0,54	0,55	-	-	-	-	-
CYP2E1	rs2070676	G	C	0,34	0,24	0,27	0,268147	-	-	-	-
CYP2E1	rs2070677	T	A	0,34	0,24	0,27	0,268147	-	-	-	-
CYP2E1	rs2515641	C	T	0,26	0,19	0,21	0,260461	0,432	0,294	0,202	0,254
CYP2E1	rs2249694	A	G	0,43	0,35	0,37	0,347434	-	-	-	-
CYP2E1	rs2249695	T	C	0,43	0,35	0,37	0,340734	-	-	-	-
CYP2E1	rs2480257	T	A	0,41	0,4	0,41	0,382579	-	-	-	-
CYP2E1	rs2480256	A	G	0,41	0,36	0,38	0,355252	-	-	-	-
CYP2E1	rs11101812	T	C	0	0,03	0,02	0,010248	-	-	-	-
CYP3A4	rs12721620	G	A	0,06	0,09	0,08	0,056362	-	-	-	-
CYP3A4	rs12721623	A	C	0,01	0,04	0,03	0,015798	-	-	-	-
NAT2	rs1041983	C	T	0,29	0,3	0,29	0,314261	0,358	0,305	0,297	0,304
NAT2	rs1801280	T	C	0,4	0,38	0,39	0,415457	0,427	0,361	0,466	0,425
NAT2	rs1799929	C	T	0,39	0,36	0,37	0,401366	0,41	0,339	0,444	0,403
NAT2	rs1799930	G	A	0,23	0,25	0,24	0,244236	0,197	0,222	0,247	0,234

* AGATGGGTGGAT,AA; Ref.: Referência; Alt.: Alternativo; F.: frequência alélica; co.: Controle; Ret.: Retratamento..

Dentre as 222 variantes detectadas em três genes codificadores de proteínas transportadoras e dois genes codificadores de fatores de transcrição, 70 apresentaram MAF maior do que 1% e estavam de acordo com o EHW. As frequências obtidas para estas variantes e as extraídas dos bancos AbraOM e Refargen estão descritas no Tabela 3.

Tabela 3 - Frequência do alelo nos farmacogenes codificadores de proteinas transportadoras e fatores de transcrição (continua)

Gene	Variantes	Ref.	Alt.	F (Co)	F (Ret)	F Total	F ABraOM	Refargen Pretos	Refargen Pardos	Refargen Brancos	Refargen Total
ABCB1	rs2235048	G	A	0,41	0,47	0,38	0,415457	-	-	-	-
ABCB1	rs1045642	A	G	0,62	0,6	0,62	0,58497	0,714	0,667	0,545	0,602
ABCB1	rs2235067	C	T	0,15	0,11	0,17	0,137062	-	-	-	-
ABCB1	rs2032583	A	G	0,17	0,11	0,19	0,143894	-	-	-	-
ABCB1	rs2235042	G	T	0,03	0,03	0,03	0,024765	-	-	-	-
ABCB1	rs2235041	G	A	0,03	0,03	0,03	0,024765	-	-	-	-
ABCB1	rs2235040	C	T	0,16	0,12	0,18	0,140051	0,135	0,2	0,163	0,174
ABCB1	rs1922242	A	T	0,39	0,4	0,39	0,425278	-	-	-	-
ABCB1	rs2235046	T	C	0,42	0,46	0,39	0,401366	-	-	-	-
ABCB1	rs2235013	C	T	0,52	0,47	0,54	0,511529	0,523	0,393	0,449	0,435
ABCB1	rs2032588	G	A	0,06	0,05	0,06	0,071734	0,152	0,061	0,039	0,056
ABCB1	rs1128503	A	G	0,42	0,47	0,39	0,380017	0,298	0,3	0,393	0,352
ABCB1	rs10276036	C	T	0,41	0,44	0,39	0,394535	0,326	0,306	0,399	0,359
ABCB1	rs2235023	C	T	0,07	0,06	0,07	0,095218	-	-	-	-
ABCB1	rs36008564	T	C	0,01	0	0,02	0,008967	-	-	-	-
ABCB1	rs1202168	G	A	0,39	0,43	0,37	0,396243	-	-	-	-
ABCB1	rs2235015	C	A	0,23	0,2	0,25	0,215628	-	-	-	-
ABCB1	rs2214103	C	G	0,04	0,03	0,05	0,029462	-	-	-	-
ABCB1	rs2235074	G	A	0,07	0,03	0,09	0,061913	-	-	-	-
ABCB1	rs9282564	T	C	0,05	0,05	0,05	0,052519	0,034	0,033	0,067	0,052
ABCB1	rs2229109	C	T	0,04	0,04	0,04	0,03117	0,006	0,033	0,034	0,031
ABCB1	rs2235033	A	G	0,49	0,53	0,47	0,488471	0,517	0,394	0,449	0,435
ABCB1	rs17064	T	A	0,05	0,03	0,07	0,093937	0,14	0,073	0,039	0,06
ABCB1	rs2235052	* [1]	T	0,03	0,03	0,03	0,017079	-	-	-	-
ABCB1	rs2229107	A	T	0,02	0,03	0,02	0,009394	0,045	0,033	0,011	0,022
NR1I2	rs3841391	G	GC	0,38	0,34	0,4	0,359522	-	-	-	-
NR1I2	rs116598923	C	T	0,02	0,03	0,02	0,021349	-	-	-	-
NR1I2	rs12721613	C	T	0,02	0,02	0,02	0,028608	0,063	0,039	0,028	0,035
NR1I2	rs1464602	G	A	0,39	0,38	0,39	0,407344	-	-	-	-
NR1I2	rs80320762	G	A	0,02	0,02	0,02	0,028608	-	-	-	-
NR1I2	rs6785049	G	A	0,47	0,51	0,45	0.47265	0,697	0,633	0,494	0,561
NR1I2	rs11929668	C	G	0,13	0,13	0,12	0,166951	-	-	-	-
SLCO1B1	rs2306283	A	G	0,44	0,41	0,45	0,462425	0,663	0,55	0,455	0,506
SLCO1B1	rs11045819	C	A	0,13	0,14	0,12	0,131512	0,079	0,117	0,118	0,114
SLCO1B1	rs4149056	T	C	0,11	0,16	0,08	0,132792	0,107	0,111	0,146	0,13
SLCO1B1	rs11045818	G	A	0,13	0,14	0,12	0,124253	-	-	-	-
SLCO1B1	rs4149096	*[2]	T	0,45	0,48	0,44	0,447054	-	-	-	-
SLCO1B1	rs2291075	C	T	0,44	0,48	0,43	0,443211	0,494	0,406	0,386	0,402
SLCO1B1	rs2291076	C	T	0,3	0,29	0,3	0,346712	-	-	-	-

Tabela 3 - Frequência do alelo nos farmacogenes codificadores de proteinas transportadoras e fatores de transcrição (conclusão)

Gene	Variantes	Ref.	Alt.	F (Co)	F (Ret)	F Total	F ABraOM	Refargen Pretos	Refargen Pardos	Refargen Brancos	Refargen Total
SLCO1B1	rs12814646	C	A	0,13	0,14	0,13	0,155423	-	-	-	-
SLCO1B1	rs4149080	G	C	0,18	0,22	0,16	0,166524	-	-	-	-
SLCO1B3	rs7311358	G	A	0,28	0,26	0,29	0,237831	0,461	0,328	0,214	0,275
SLCO1B3	rs60140950	G	C	0,16	0,13	0,17	0,136635	-	-	-	-
SLCO1B3	rs527574443	*[3]	A	0,03	0,01	0,04	0,263877	-	-	-	-
SLCO1B3	rs4149115	A	G	0,31	0,3	0,31	0,238258	-	-	-	-
SLCO1B3	rs4149116	T	C	0,31	0,3	0,31	0,238258	-	-	-	-
SLCO1B3	rs7306033	A	G	0,16	0,15	0,16	0,153288	-	-	-	-
SLCO1B3	rs74067337	C	T	0,02	0,01	0,02	0,017079	-	-	-	-
SLCO1B3	rs1036261	A	G	0,3	0,28	0,31	0,237831	-	-	-	-
SLCO1B3	rs16923270	T	G	0,06	0,06	0,07	0,081981	-	-	-	-
SLCO1B3	rs80224189	T	C	0,01	0	0,02	0,013664	-	-	-	-
SLCO1B3	rs3829311	T	C	0,37	0,36	0,38	0,322801	-	-	-	-
SLCO1B3	rs4149135	G	A	0,33	0,44	0,32	0,237831	-	-	-	-
SLCO1B3	rs4149136	G	A	0,06	0,05	0,07	0,08497	-	-	-	-
SLCO1B3	rs4149137	C	T	0,44	0,46	0,43	0,522203	-	-	-	-
SLCO1B3	rs4149139	A	T	0,04	0,04	0,04	0,046114	-	-	-	-
SLCO1B3	rs4149144	A	T	0,11	0,13	0,09	0,119983	-	-	-	-
SLCO1B3	rs4149151	G	T	0,02	0,04	0,01	0,016225	-	-	-	-
SLCO1B3	rs2053098	A	G	0,29	0,26	0,3	0,238258	0,46	0,324	0,21	0,271
SLCO1B3	rs4149153	C	T	0,3	0,27	0,32	0,25936	-	-	-	-
SLCO1B3	rs3764006	G	A	0,3	0,23	0,33	0,259607	0,506	0,315	0,21	0,272
SLCO1B3	g20879618	T	A	0,11	0,18	0,08	-	-	-	-	-
VDR	rs731236	A	G	0,35	0,32	0,36	0,351836	-	-	-	-
VDR	rs7975232	C	A	0,42	0,43	0,42	0,428266	-	-	-	-
VDR	rs11574114	C	T	0,03	0,04	0,02	0,069172	-	-	-	-
VDR	rs11574113	C	G	0,15	0,18	0,14	0,1345	-	-	-	-
VDR	rs11574085	T	A	0,02	0,02	0,02	0,040564	-	-	-	-
VDR	rs11168266	C	T	0,39	0,37	0,4	0,418873	-	-	-	-
VDR	rs11168267	G	A	0,06	0,06	0,06	0,094791	-	-	-	-
VDR	rs2228570	A	G	0,35	0,36	0,35	0,338173	-	-	-	-

[1] AGATGGGTGGAT,AA; [2]TTACTTG; [3]AATATTCACTTGGTATCTG; Ref.: Referência; Alt.: Alternativo; F.: frequência alélica; co.: Controle; Ret.: Retratamento.

4.2 Análise de associação

As análises de associação variantes dos farmacogenes sem significância estatística estão representadas nas tabelas no anexo B.

Para cada gene foram conduzidas análises de associação para os haplótipos construídos a partir das variantes analisadas. Porém, nenhuma destas análises retornou dados de associação significativos.

4.2.1 Gene *VDR*

O SNV rs2228570 do gene *VDR*, foi associado significativamente com o desfecho terapêutico nos modelos de herança genética codominante (OR=3,83; IC95=1,06-13,76; p-valor=0,052) e recessivo (OR=3,84; IC95 1,18-12,53; p-valor = 0,015), porém, após correção para múltiplos testes, essa associação não foi mantida. O p-valor corrigido foi de 0,12 e 0,07 para os modelos codominante e recessivo, respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4 - Resultados das análises de associação do SNV rs2228570 do gene VDR, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle	Retratamento	OR (95% CI)	P-valor
rs2228570 VDR	Codominante	G/G	21 (38,2%)	27 (37%)	*	
		A/G	30(54,5%)	30 (41,1%)	0,99 (0,44-2,25)	
		A/A	04 (7,3%)	16 (21,9%)	**3,83 (1,06-13,76)**	**0,052 (0,12**)**
	Dominante	G/G	21 (38,2%)	27 (37%)	*	
		A/G-A/A	34 (61,8%)	46 (63%)	1,34 (0,62-2,92)	0,46 (0,46**)
	Recessivo	G/G-A/G	51 (92,7%)	57 (78,1%)	*	
		A/A	4 (7,3%)	16 (21,9%)	**3,84 (1,18-12,53)**	**0,015 (0,07**)**
	Superdominante	G/G-A/A	25 (45,5%)	43 (58,9%)	*	
		A/G	30 (54,5%)	30 (41,1%)	0,67 (0,32-1,41)	0,3 (0,4**)
	Aditivo	--	--	--	**1,64 (0,94-2,86)**	0,074 (0,12**)

*categoria referência
** valor de p corrigido pelo método de Benjamini-Hochberg

4.2.2 Genes codificadores de proteínas transportadoras: *ABCB1, SLCO1B1, SLCO1B3.*

Para o gene *ABCB1,* os SNVs rs2235013, rs2235033, rs2235074 e rs2032582 foram associados ao desfecho terapêutico. Os SNSs rs36008564,

rs2235033, rs1128503, rs10276036 e rs1202168 apresentaram associação, porém estas não foram mantidas após correção para múltiplos testes (Tabela 5).

Tabela 5 - Resultados das análises de associação de variantes do gene ABCB1, ajustado por sexo e etnia (n=183) (continua)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle	Retratamento	OR (95% CI)	P-Valor
rs1922242	Codominante	A/A	16 (28,6%)	49 (38,6%)	*	0,11 (0,27)**
		A/T	34 (60,7%)	56 (44,1%)	0,53 (0,26-1,08)	
		T/T	6 (10,7%)	22 (17,3%)	1,17 (0,40-3,41)	
	Dominante	A/A	16 (28,6%)	49 (38,6%)	*	0,18 (0,3)**
		A/T-T/T	40 (71,4%)	78 (61,4%)	0,63 (0,32-1,25)	
	Recessivo	A/A-A/T	50 (89,3%)	105 (82,7%)	*	0,25 (0,31)**
		T/T	6 (10,7%)	22 (17,3%)	1,72 (0,66-4,52)	
	Superdominante	A/A-T/T	22 (39,3%)	71 (55,9%)	*	0,037 (0,18)**
		A/T	34 (60,7%)	56 (44,1%)	0,51 (0,27-0,97)	
	Aditivo	---	---	---	0,92 (0,58-1,46)	0,73
rs2235046	Codominante	C/C	13 (23,2%)	50 (39,4%)	*	0,044 (0,07)**
		T/C	35 (62,5%)	54 (42,5%)	0,41 (0,19-0,86)	
		T/T	8 (14,3%)	23 (18,1%)	0,75 (0,27-2,06)	
	Dominante	C/C	13 (23,2%)	50 (39,4%)	*	0,034 (0,07)**
		T/C-T/T	43 (76,8%)	77 (60,6%)	0,47 (0,23-0,97)	
	Recessivo	C/C-T/C	48 (85,7%)	104 (81,9%)	*	0,54 (0,54)**
		T/T	8 (14,3%)	23 (18,1%)	1,31 (0,55-3,15)	
	Superdominante	C/C-T/T	21 (37,5%)	73 (57,5%)	*	0,015 (0,07)**
		T/C	35 (62,5%)	54 (42,5%)	0,45 (0,24-0,86)	
	Aditivo	---	---	---	0,78 (0,49-1,22)	0,28 (0,35)**
rs2235013	Codominante	T/T	9 (16,1%)	41 (32,3%)	*	**0,026 (0,04)****
		C/T	36 (64,3%)	56 (44,1%)	**0,34 (0,15-0,80)**	
		C/C	11 (19,6%)	30 (23,6%)	0,60 (0,22-1,64)	
	Dominante	T/T	9 (16,1%)	41 (32,3%)	*	**0,021 (0,04)****
		C/T-C/C	47 (83,9%)	86 (67,7%)	**0,41 (0,18-0,91)**	
	Recessivo	T/T-C/T	45 (80,4%)	97 (76,4%)	*	0,54 (0,54)**
		C/C	11 (19,6%)	30 (23,6%)	1,27 (0,58-2,76)	
	Superdominante	T/T-C/C	20 (35,7%)	71 (55,9%)	*	**0,012 (0,04)****
		C/T	36 (64,3%)	56 (44,1%)	**0,44 (0,23-0,84)**	
	Aditivo	---	---	---	0,78 (0,50-1,23)	0,29 (0,36)

*categoria referência
** valor de p corrigido pelo método de Benjamini-Hochberg

Tabela 5 - Resultados das análises de associação de variantes do gene ABCB1, ajustado por sexo e etnia (n=183) (continua)

SNV	Modelo	Genótipo	Controle	Retratamento	OR (95% CI)	P-Valor
rs2235033	Codominante	G/G	9 (16,1%)	41 (32,3%)	*	**0,017 (0,035)****
		A/G	36 (64,3%)	54 (42,5%)	**0,33 (0,14-0,77)**	
		A/A	11 (19,6%)	32 (25,2%)	0,65 (0,24-1,75)	
	Dominante	G/G	9 (16,1%)	41 (32,3%)	*	**0,021 (0,035)****
		A/G-A/A	47 (83,9%)	86 (67,7%)	**0,41 (0,18-0,91)**	
	Recessivo	G/G-A/G	45 (80,4%)	95 (74,8%)	*	0,4 (0,4)**
		A/A	11 (19,6%)	32 (25,2%)	1,39 (0,64-3,01)	
	Superdominante	G/G-A/A	20 (35,7%)	73 (57,5%)	*	**0,0067 (0,035)****
		A/G	36 (64,3%)	54 (42,5%)	**0,41 (0,21-0,79)**	
	Aditivo	---	---	---	0,81 (0,52-1,27)	0,37 (0,4)**
rs1128503	Codominante	G/G	13 (23,2%)	51 (40,2%)	*	0,04 (0,06)**
		A/G	34 (60,7%)	52 (40,9%)	0,40 (0,19-0,84)	
		A/A	9 (16,1%)	24 (18,9%)	0,69 (0,26-1,84)	
	Dominante	G/G	13 (23,2%)	51 (40,2%)	*	0,027 (0,06)**
		A/G-A/A	43 (76,8%)	76 (59,8%)	0,46 (0,22-0,94)	
	Recessivo	G/G-A/G	47 (83,9%)	103 (81,1%)	*	0,63 (0,63)**
		A/A	9 (16,1%)	24 (18,9%)	1,23 (0,53-2,85)	
	Superdominante	G/G-A/A	22 (39,3%)	75 (59,1%)	*	0,015 (0,06)**
		A/G	34 (60,7%)	52 (40,9%)	0,45 (0,24-0,86)	
	Aditivo	---	---	---	0,76 (0,49-1,19)	0,23 (0,28)
rs10276036	Codominante	T/T	15 (26,8%)	51 (40,2%)	*	0,065 (0,14)**
		C/T	34 (60,7%)	53 (41,7%)	0,46 (0,23-0,96)	
		C/C	7 (12,5%)	23 (18,1%)	0,98 (0,35-2,73)	
	Dominante	T/T	15 (26,8%)	51 (40,2%)	*	0,086 (0,14)**
		C/T-C/C	41 (73,2%)	76 (59,8%)	0,55 (0,28-1,10)	
	Recessivo	T/T-C/T	49 (87,5%)	104 (81,9%)	*	0,33 (0,41)**
		C/C	7 (12,5%)	23 (18,1%)	1,56 (0,62-3,89)	
	Superdominante	T/T-C/C	22 (39,3%)	74 (58,3%)	*	0,019 (0,09)**
		C/T	34 (60,7%)	53 (41,7%)	0,47 (0,25-0,89)	
	Aditivo	---	---	---	0,86 (0,55-1,35)	0,51 (0,51)**
rs36008564	---	T/T	56 (100%)	122 (96,1%)	*	0,05
		T/C	0 (0%)	5 (3,9%)	NA (0,00-NA)	

*categoria referência
** valor de p corrigido pelo método de Benjamini-Hochberg

Tabela 5 - Resultados das análises de associação de variantes do gene *ABCB1*, ajustado por sexo e etnia (n=183) (conclusão)

SNV	Modelo	Genótipo	Controle	Retratamento	OR (95% CI)	P-Valor
rs1202168	Codominante	G/G	16 (28,6%)	54 (42,5%)	*	0,086 (0,14**)
		G/A	33 (58,9%)	52 (40,9%)	0,47 (0,23-0,96)	
		A/A	7 (12,5%)	21 (16,5%)	0,88 (0,32-2,46)	
	Dominante	G/G	16 (28,6%)	54 (42,5%)	*	0,074 (0,14**)
		G/A-A/A	40 (71,4%)	73 (57,5%)	0,54 (0,28-1,07)	
	Recessivo	G/G-G/A	49 (87,5%)	106 (83,5%)	*	0,5 (0,5**)
		A/A	7 (12,5%)	21 (16,5%)	1,37 (0,54-3,44)	
	Superdominante	G/G-A/A	23 (41,1%)	75 (59,1%)	*	0,028 (0,14**)
		G/A	33 (58,9%)	52 (40,9%)	0,49 (0,26-0,93)	
	Aditivo	---	---	---	0,81 (0,52-1,28)	0,37 (0,4**)
rs2235074	Codominante	G/G	52 (94,5%)	105 (83,3%)	*	0,073 (0,09**)
		G/A	3 (5,5%)	20 (15,9%)	3,41 (0,96-12,05)	
		A/A	0 (0%)	1 (0,8%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	G/G	52 (94,5%)	105 (83,3%)	*	**0,025 (0,05**)**
		G/A-A/A	3 (5,5%)	21 (16,7%)	**3,56 (1,01-12,53)**	
	Recessivo	G/G-G/A	55 (100%)	125 (99,2%)	*	0,42 (0,42**)
		A/A	0 (0%)	1 (0,8%)	NA (0,00-NA)	
	Superdominante	G/G-A/A	52 (94,5%)	106 (84,1%)	*	0,034 (0,05**)
		G/A	3 (5,5%)	20 (15,9%)	3,38 (0,96-11,96)	
	Aditivo	---	---	---	**3,50 (1,01-12,14)**	**0,023**
rs2032582	Codominante	C/C	16 (29,6%)	38 (55,1%)	*	**0,016 (0,02**)**
		A/C	26 (48,1%)	24 (34,8%)	**0,39 (0,17-0,88)**	
		A/A	12 (22,2%)	7 (10,1%)	**0,26 (0,08-0,79)**	
	Dominante	C/C	16 (29,6%)	38 (55,1%)	*	**0,005 (0,01**)**
		A/C-A/A	38 (70,4%)	31 (44,9%)	**0,35 (0,16-0,74)**	
	Recessivo	C/C-A/C	42 (77,8%)	62 (89,9%)	*	**0,084 (0,1**)**
		A/A	12 (22,2%)	7 (10,1%)	0,41 (0,15-1,15)	
	Superdominante	C/C-A/A	28 (51,9%)	45 (65,2%)	*	0,13 (0,1**)
		A/C	26 (48,1%)	24 (34,8%)	0,56 (0,27-1,18)	
	Aditivo	---	---	---	**0,48 (0,28-0,81)**	**0,005 (0,01**)**

*categoria referência

** valor de p corrigido pelo método de Benjamini-Hochberg

As associações observadas para os SNVs rs4149056 e rs4149080 do gene *SLCO1B1* também não foram mantidas após correção para multiplos testes (Tabela 6).

Tabela 6 - Resultados das análises de associação das variantes rs4149056 e rs4149080 do gene SLCO1B1, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle	Retratamento	OR (95% CI)	P-Valor
rs4149056	Codominante	T/T	40 (72,7%)	62 (84,9%)	*	0,036 (0,08**)
		T/C	12 (21,8%)	11 (15,1%)	0,67 (0,26-1,70)	
		C/C	3 (5,5%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	Dominante	T/T	40 (72,7%)	62 (84,9%)	*	0,13
		T/C-C/C	15 (27,3%)	11 (15,1%)	0,51 (0,21-1,24)	
	Recessivo	T/T-T/C	52 (94,5%)	73 (100%)	*	0,015 (0,07**)
		C/C	3 (5,5%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	Superdominante	T/T-C/C	43 (78,2%)	62 (84,9%)	*	0,46
		T/C	12 (21,8%)	11 (15,1%)	0,70 (0,28-1,79)	
	Aditivo	---	---	---	0,46 (0,21-1,02)	0,048 (0,08**)
rs4149080	Codominante	G/G	33 (60%)	52 (71,2%)	*	0,032 (0,08**)
		G/C	19 (34,5%)	21 (28,8%)	0,68 (0,31-1,47)	
		C/C	3 (5,5%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	Dominante	G/G	33 (60%)	52 (71,2%)	*	0,15 (0,18**)
		G/C-C/C	22 (40%)	21 (28,8%)	0,58 (0,27-1,23)	
	Recessivo	G/G-G/C	52 (94,5%)	73 (100%)	*	0,015 (0,07**)
		C/C	3 (5,5%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	Superdominante	G/G-C/C	36 (65,5%)	52 (71,2%)	*	0,45 (0,45**)
		G/C	19 (34,5%)	21 (28,8%)	0,74 (0,34-1,60)	
	Aditivo	---	---	---	0,52 (0,26-1,03)	0,058 (0,09**)

*categoria referência
** valor de p corrigido pelo método de Benjamini-Hochberg

A variante g20879618 do gene *SLCO1B3* apresentou associação significativa com o desfecho do tratamento no modelo codominante para o genótipo TA (OR = 0,42; IC95= 0,18 – 0,97; P = 0,041). Para o SNV rs2053098 essa associação não foi mantida após correção para múltiplos testes (Tabela 7).

Tabela 7 - Resultados das análises de associação das variantes g20879618 e rs2053098 do gene SLCO1B3, ajustados por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle	Retratamento	OR (95% CI)	P-Valor
g.20879618	Codominante	T/T	37 (67,3%)	61 (83,6%)	*	**0,041**
		T/A	18 (32,7%)	12 (16,4%)	**0,42 (0,18-0,97)**	
rs2053098	Codominante	G/G	30 (54,5%)	40 (54,8%)	*	0,092 (0,23**)
		A/G	23 (41,8%)	23 (31,5%)	0,68 (0,31-1,49)	
		A/A	2 (3,6%)	10 (13,7%)	3,47 (0,69-17,37)	
	Dominante	G/G	30 (54,5%)	40 (54,8%)	*	0,8 (0,8**)
		A/G-A/A	25 (45,5%)	33 (45,2%)	0,91 (0,43-1,91)	
	Recessivo	G/G-A/G	53 (96,4%)	63 (86,3%)	*	0,05 (0,23**)
		A/A	2 (3,6%)	10 (13,7%)	4,07 (0,84-19,69)	
	Superdominante	G/G-A/A	32 (58,2%)	50 (68,5%)	*	0,16 (0,26**)
		A/G	23 (41,8%)	23 (31,5%)	0,58 (0,27-1,24)	
	Aditivo	---	---	---	1,20 (0,69-2,11)	0,51 (0,6**)

*categoria referência
** valor de p corrigido pelo método de Benjamini-Hochberg

4.2.3 Genes codificadores das enzimas de fase I e fase II

A variante rs2293004 do gene *AADAC* apresentou associação significativa com o desfecho terapêutico no modelo superdominante, porém essa associação não foi mantida após correção para múltiplos testes (Tabela 8).

Tabela 8 - Resultados das análises de associação da variante re2293004 do gene AADAC, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle	Retratamento	OR (95% CI)	P-Valor
rs2293004	Codominante	C/C	32 (58,2%)	29 (39,7%)	*	0,086 (0,14**)
		C/T	17 (30,9%)	37 (50,7%)	2,37 (1,08-5,21)	
		T/T	6 (10,9%)	7 (9,6%)	1,13 (0,32-4,02)	
	Dominante	C/C	32 (58,2%)	29 (39,7%)	*	0,055 (0,12**)
		C/T-T/T	23 (41,8%)	44 (60,3%)	2,04 (0,98-4,25)	
	Recessivo	C/C-C/T	49 (89,1%)	66 (90,4%)	*	0,68 (0,68**)
		T/T	6 (10,9%)	7 (9,6%)	0,78 (0,23-2,63)	
	Superdominante	C/C-T/T	38 (69,1%)	36 (49,3%)	*	0,027 (0,12**)
		C/T	17 (30,9%)	37 (50,7%)	2,32 (1,09-4,96)	
	Aditivo	---	---	---	1,44 (0,82-2,53)	0,2 (0,25**)

*categoria referência
** valor de p corrigido pelo método de Benjamini-Hochberg

As variantes rs2070676 e rs2070677 do gene *CYP2E1* apresentaram associação significativa com o desfecho do tratamento. Para SNV rs2515641 essa associação não foi mantida após correção para multiplos testes (Tabela 9).

Tabela 9 - Resultados das análises de associação de variantes do gene CYP2E1, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle	Retratamento	OR (95% CI)	P-Valor
rs2070676	Codominante	C/C	24 (43,6%)	46 (63%)	*	**0,029 (0,04)****
		G/C	24 (43,6%)	24 (32,9%)	0,49 (0,22-1,10)	
		G/G	7 (12,7%)	3 (4,1%)	**0,17 (0,03-0,84)**	
	Dominante	C/C	24 (43,6%)	46 (63%)	*	**0,022 (0,04)****
		G/C-G/G	31 (56,4%)	27 (37%)	**0,42 (0,20-0,89)**	
	Recessivo	C/C-G/C	48 (87,3%)	70 (95,9%)	*	0,045 (0,05)**
		G/G	7 (12,7%)	3 (4,1%)	0,23 (0,05-1,08)	
	Overdominante	C/C-G/G	31 (56,4%)	49 (67,1%)	*	0,21 (0,21)**
		G/C	24 (43,6%)	24 (32,9%)	0,62 (0,29-1,32)	
	Aditivo	---	---	---	**0,45 (0,24-0,83)**	**0,0085 (0,04)****
rs2070677	Codominante	A/A	24 (43,6%)	46 (63%)	*	**0,029 (0,04**)**
		T/A	24 (43,6%)	24 (32,9%)	0,49 (0,22-1,10)	
		T/T	7 (12,7%)	3 (4,1%)	**0,17 (0,03-0,84)**	
	Dominante	A/A	24 (43,6%)	46 (63%)	*	**0,022 (0,04**)**
		T/A-T/T	31 (56,4%)	27 (37%)	**0,42 (0,20-0,89)**	
	Recessivo	A/A-T/A	48 (87,3%)	70 (95,9%)	*	0,045 (0,05**)
		T/T	7 (12,7%)	3 (4,1%)	0,23 (0,05-1,08)	
	Overdominante	A/A-T/T	31 (56,4%)	49 (67,1%)	*	0,21 (0,21**)
		T/A	24 (43,6%)	24 (32,9%)	0,62 (0,29-1,32)	
	Aditivo	---	---	---	**0,45 (0,24-0,83)**	**0,0085 (0,04**)**
rs2515641	Codominante	C/C	29 (52,7%)	50 (68,5%)	*	0,042 (0,07**)
		C/T	23 (41,8%)	22 (30,1%)	0,56 (0,25-1,22)	
		T/T	3 (5,5%)	1 (1,4%)	0,05 (0,00-1,12)	
	Dominante	C/C	29 (52,7%)	50 (68,5%)	*	0,06 (0,07**)
		C/T-T/T	26 (47,3%)	23 (31,5%)	0,48 (0,23-1,04)	
	Recessivo	C/C-C/T	52 (94,5%)	72 (98,6%)	*	0,041 (0,07**)
		T/T	3 (5,5%)	1 (1,4%)	0,06 (0,00-1,32)	
	Overdominante	C/C-T/T	32 (58,2%)	51 (69,9%)	*	0,2 (0,2**)
		C/T	23 (41,8%)	22 (30,1%)	0,61 (0,28-1,31)	
	Aditivo	---	---	---	0,45 (0,23-0,91)	0,024 (0,07**)

*categoria referência
** valor de p corrigido pelo método de Benjamini-Hochberg

4.2.4 Dados funcionais de levantamento em bancos de dados públicos para as variantes associadas ao desfecho terapêutico

Para todas as variantes associadas ao desfecho terapêutico neste estudo foram levantados dados funcionais descritos nos seguintes bancos de dados públicos: dbSNP (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/), www.pharmgkb.org e Ensembl Release 109 (Feb 2023). Esses dados estão compilados no Quadro 3.

Quadro 3 - Dados funcionais de levantamento em bancos de dados públicos para as variantes associadas ao desfecho terapêutico (continua)

Gene	Variante	Alelo ou genótipo	Anotação clínica	Fármaco	Referência
VDR	rs2228570	AA AG	Melhora da resposta ao tratamento padrão da hepatite C	Peg-IFN + Ribaverina	El Derany, 2016 PHARMGKB, 2023
SLCO1B1	rs4149056	CC CT	Redução na atividade da OATP1B1 (*in vitro e in vivo*) Aumento da exposição sistêmica de substratos do transportador	Estatinas Lertemovir Rifampicina Methotrexate	CPIC, 2021 PHARMGKB, 2023
SLCO1B1	rs4149080 + rs4149056	SLCO1B1*5	Redução na atividade da OATP1B1(*in vitro e in vivo*); Aumento de miopatia Aumento de PK	Sinvastatina	Voora, 2009
SLCO1B1	rs4149056 + 2306283	SLCO1B1 * 15	Redução na atividade da OATP1B1 (*in vitro e in vivo*); Maior risco de lesão hepática	Rifampicina	Ling-Min Li, 2012
SLCO1B3	rs2053098	---	Redução dos níveis LDL e HDL	Estatinas	Vanwong, 2022
ABCB1	rs1922242	AA	Aumento da resposta à fluvastatina em pessoas com hipercolesterolemia em comparação com o genótipo AT.	Fluvastatina	Bercovich, 2006
ABCB1	rs2235013	T	Aumento da sobrevida em geral e sobrevida livre de recidiva	Quimioterapia – câncer de pulmão	Weissfeld, 2014

Quadro 3 - Dados funcionais de levantamento em bancos de dados públicos para as variantes associadas ao desfecho terapêutico (conclusão)

Gene	Variante	Alelo ou genótipo	Anotação clínica	Fármaco	Referência
ABCB1	rs2235013 e (rs6949448, rs2235046, rs1128503 e rs10276036)	---	Associação com sobrevivência do paciente	Quimioterapia câncer de pulmão	Weissfeld, 2014
ABCB1	rs1045642, 1128503, 2032582 (in linkage disequilibrium) rs2235013 (tendência)	---	Associação com maiores concentrações de ciclosporina nos primeiros 4 meses pós transplante	ciclosporina	Luna, 2011
ABCB1	rs1128503	AG GG	Associados com a diminuição das concentrações de morfina.	Morfina	Lam, Jessica 2014
ABCB1	rs1128503	AA	Aumento da exposição ao tramadol.	Tramadol	Bastami, 2014
CYP 2E1	rs2515641	T	Aumento da resposta a Risperidona.	Risperidona	Shi Y, 2017
CYP 2E1	rs2070676	CG	Aumento do risco de evento adverso	Rifapentina + Izoniazida	PHARMGKB, 2023
CYP 2E1	rs2070676	CG/ GG	Aumento do risco de náusea, vômito	Cisplatina/ ciclofosfamida	PHARMGKB, 2023

5 DISCUSSÃO

Esse é o primeiro estudo que aborda o papel da farmacogenética em hanseníase e associa polimorfismos em farmacogenes com desfechos na terapêutica da doença. Nossos dados apontam associações importantes de marcadores nos genes *ABCB1, SLCO1B3* e *CYP2E1* com o desfecho terapêutico em hanseníase. Além desses, outras variantes nos genes *VDR, SLCO1B1, SLCO1B3, ABCB1, AADAC* e *CYP2E1* tiveram marcadores associados, mas estas associações não se mantiveram após a correção para múltiplos testes.

Polimorfismos do gene VDR têm sido amplamente investigados quanto à associação com a susceptibilidade para fenótipos da hanseníase e tuberculose (ARAUJO *et al*., 2018; FITNESS *et al.*, 2004, MIRAJ *et al*., 2022; OLIVEIRA *et al*., 2022; ROI *et al*., 1999). As investigações conduzidas por Pepineli *et al*. (2019) na população indiana e por Paz *et al*. (2022) na população brasileira exploraram a associação entre a variante rs2228570 no gene *VDR* e a hanseníase *per se*. Embora ambos os estudos não tenham encontrado associação com a doença *per se*, Pepineli *et al*. (2019) detectaram associação entre o marcador rs2228570 com a forma clínica multibacilar da doença na população indiana. No mesmo sentido, Neela (2015) encontrou evidências de que esta variante contribui para o risco de hanseníase *per se*. No entanto, para a população brasileira Paz *et al*. (2022) não encontraram associação entre esse marcador e os fenótipos clínicos da hanseníase. Os resultados aqui obtidos acrescentam uma nova perspectiva de análise para estes dados da literatura, uma vez que entre os casos multibacilares o evento retratamento é mais frequente, o que pode ter levado a um viés na interpretação dos dados de associação.

Além disso, variantes nesse gene têm sido associadas com efeitos sobre o metabolismo de diversos fármacos, dentre eles a RFP (ALLEGRA *et al*., 2017; AREESHI MY, 2014; CALCAGNO *et al*., 2019; JUNAID K, 2016; LUONG; NGUYEN, 2011; MIRAJ *et al*., 2022; PAZ *et al*., 2022; ROTH *et al*., 2004; THOMAS *et al*., 2020). Estudo conduzido por Junaid *et al.* (2015) no Paquistão não detectou qualquer associação entre a deficiência de vitamina D e a resposta ao tratamento da hanseníase, considerando a influência do genótipo dos pacientes. No entanto, os achados de Allegra *et al*. (2017) sugerem que polimorfismos no gene *VDR* podem

influenciar a concentração de RFP em pacientes tratados para tuberculose, o que consequentemente afetaria o desfecho terapêutico. Além disso, Roth *et al*. (2004) demonstraram que variantes no gene *VDR* estão associados ao tempo de resolução microbiológica da tuberculose pulmonar após o início do tratamento. Miraj *et al*. (2022), em revisão publicada recentemente, estudaram a associação entre variantes no gene *VDR* com o risco de desenvolvimento de tuberculose e resposta ao seu tratamento. Estes autores concluíram que, embora os achados tenham sido inconsistentes nas diferentes populações estudadas, existem evidências suficientes que justifiquem novas investigações (ALLEGRA *et al*., 2017; AREESHI MY, 2014; CALCAGNO *et al*., 2019; JUNAID K, 2016;LUONG; NGUYEN, 2011; MIRAJ *et al*., 2022; PAZ *et al*., 2022; ROTH *et al*., 2004; THOMAS *et al*., 2020).

Em conjunto, as informações acima discutidas corroboram os resultados do nosso estudo, que sugerem tendência para associação entre o genótipo A/A para o SNV rs2228570 e o desfecho retratamento. Essa convergência de evidências reforça a importância dos polimorfismos no gene VDR como potenciais fatores de influência no desfecho terapêutico da tuberculose e hanseníase, especialmente em relação à concentração da RFP e à resolução microbiológica, bem como apontam para a importância de condução de um estudo de meta analise a fim de fornecer evidências mais robustas sobre a influência do gene VDR nos desfechos terapêuticos relacionados ao uso da RFP.

Dentre os transportadores de xenobióticos mais conhecidos, destaca-se a proteína transportadora ABCB1, também conhecida como P-glicoproteína (P-gp). Esta é uma proteína transmembrana presente em várias células do corpo, incluindo fígado, intestino, rins e cérebro. A proteína ABCB1 é responsável pelo transporte de uma ampla variedade de substâncias, incluindo medicamentos, toxinas e metabólitos, atuando como bomba de efluxo. Essa proteína é codificada pelo gene *ABCB1* ou *MDR1* que está envolvido na resistência a múltiplos fármacos (MEITEI *et al*., 2021; PONTUAL *et al*., 2017; THOMAS *et al*., 2020). Estudos demostraram que a CLO é substrato da P-gp e que a RFP atua como um indutor dessa proteína (GEICK; EICHELBAUM; BURK, 2001; HORITA; DOI, 2014), fundamentando a investigação da influência de variantes genéticas em *ABCB1* no desfecho terapêutico da hanseníase (GEICK; EICHELBAUM; BURK, 2001; HORITA; DOI, 2014). Nossos resultados revelaram uma associação significativa entre as variantes

rs2032582, rs2235033, rs2235013 e 2235074 no gene *ABCB1* e o desfecho terapêutico em pacientes com hanseníase. Naidoo *et al*. (2018) não encontraram associação entre as variantes rs2235033 e rs2235013 e a farmacocinética da moxifloxacina, mas observaram uma redução na biodisponibilidade pré-hepática desse medicamento dependente do genótipo da variante rs2032582. No entanto, Naidoo *et al*. (2019) não encontraram relação entre o polimorfismo rs2032582 e as concentrações plasmáticas de RFP na população sul-africana. É importante ressaltar que esses estudos exploraram um número limitado de polimorfismos. Nossos resultados sugerem que a variabilidade do gene *ABCB1* pode influenciar a eficácia do tratamento da hanseníase, e fornecem uma base para futuras investigações sobre o assunto.

Outro transportador a ser considerado na medicina personalizada como importante preditivo de segurança e eficácia terapêutica é o polipeptídeo transportador de ânion orgânico 1B1 (OATP1B1), uma proteína expressa predominantemente nos hepatócitos que desempenha um papel ativo na regulação da absorção de medicamentos e outras substâncias da corrente sanguínea para esta célula (GIACOMINI, 2013; KHAN *et al*., 2022). Essa proteína é codificada pelo gene *SLCO1B1*. Assim, variações nesse gene podem afetar a função do OATP1B1 e impactar a forma como certos medicamentos são processados e eliminados. Na tuberculose e hanseníase, essas variações ganham um significado importante, uma vez que a RFP é um dos principais substratos dessa proteína (ALLEGRA *et al.*, 2017; CHIGUTSA *et al.*, 2011; DOMPREH *et al.* , 2018; KHAN *et al.*, 2022; MUKONZO *et al.*, 2020; NAIDOO *et al.*, 2019; THOMAS *et al.*, 2020; WEINER *et al.*, 2010). Dois marcadores do gene *SLCO1B1,* rs4149056 e rs4149080, foram associados com o desfecho terapêutico em hanseníase no presente estudo, mas tais efeitos não foram mantidos após a correção para múltiplos testes. Nosso achado inicial para a associação do genótipo T/C da variante rs4149056, com a proteção para o retratamento é corroborado por evidências clínicas de que esse genótipo está relacionado à redução na atividade da proteína OATP1B1 e à miopatia causada por estatinas (CPIC, 2021; PHARMAGKB, 2023). Uma vez que a RFP é substrato dessa proteína, os indivíduos portadores do genótipo T/C poderiam estar mais expostos a esse fármaco, o que pode ter resultado em maiores chances de sucesso terapêutico nesses indivíduos. Allegra *et al.*, (2017), descreveram o genótipo TT desta variante

como um fator preditivo positivo para aumento da concentração plasmática mínima da RFP. Weiner *et al.* (2010) encontraram menor exposição a RFP associada ao marcador rs11045819. Embora este marcador não tenha sido associado ao desfecho terapêutico em nosso estudo, este está em desequilíbrio de ligação com rs4149056. Outras investigações não identificaram mudanças nas concentrações plasmáticas de RFP associadas à outras variantes genéticas do *SLCO1B1* (CHIGUTSA *et al.,* 2011; DOMPREH e*t al.*, 2018; JACOBO *at al.* 2022; KIM e*t al.,* 2021; MUKONZO *et al.*, 2020; NAIDOO e*t al.*, 2019). Há que se considerar nesse contexto que a variante aqui associada é missense e tem potencial para apresentar efeito sobre a função deste transportador. Assim, embora nossos dados não sejam conclusivos, eles sugerem uma associação entre variantes deste gene e o desfecho terapêutico em hanseníase e subsidiam a ampliação das populações investigadas.

As análises para os marcadores do gene *SLCO1B3* retornou a associação da variante g20879618 no modelo codominante, onde a presença do genótipo G/T confere proteção para o desfecho retratamento. Weiner *et al*. (2010 e 2020), não encontraram associação entre polimorfismos no gene *SLCO1B3* e a concentração sérica de RFP e rifapentina em pacientes com tuberculose. O marcador associado neste estudo não está na base de dados dbSNP o que impossibilita qualquer comparação com os dados da literatura. Esses achados ressaltam a complexidade da interação entre os transportadores e a farmacocinética dos medicamentos utilizados no tratamento de doenças como a hanseníase.

As enzimas CYP2C9, CYP2C8, CYP3A4, CYP2A6, CYP2E1 pertencem ao grupo de enzimas metabolizadoras de fármacos de fase I, que estão envolvidas no metabolismo de vários compostos e xenobióticos. Polimorfismos nos genes que codificam essas enzimas são associados com variações interindividuais no metabolismo de fármacos, na resposta terapêutica e na suscetibilidade a várias doenças (ZHOU *et al.,* 2017). Em nosso estudo, encontramos associação de duas variantes do CYP2E1 com desfecho terapêutico: rs2070676 e rs2070677. No modelo dominante, os genótipos GC e GG da rs2070676 estão associados com proteção para o desfecho retratamento na população estudada. Corroborando com nosso dado, Khrunin *et al*. (2012), encontraram uma associação entre o genótipo CG desta variante e o maior risco de vômitos graves em mulheres com neoplasias ovarianas

tratadas com cisplatina e ciclofosfamida, em comparação com o genótipo CC. Para os demais genes não encontramos associação com o desfecho terapêutico.

As frequências das variantes obtidas neste estudo são similares às descritas para a população em geral brasileira no banco de dados ABraOM: Brazilian genomic variants. Considerando a base de dados do Refargen, para a maioria das variantes aqui estudadas não há frequências disponíveis. Além disso, para os polimorfismos com dados disponíveis nessa base, observamos uma variação considerável da frequência de acordo com o grupo étnico. A etnia considerada neste estudo é a auto-relatada pelo paciente e registradas pelos serviços de arquivos médicos, o que constitui uma limitação para estudos genéticos com populações miscigenadas como a brasileira e que não contam com dados de marcadores moleculares de ancestralidade. Assim, embora os dados obtidos tenham sido ajustados pela etnia, há que se considerar esta limitação na interpretação destes resultados.

As tendências de associações discutidas aqui para os marcadores nos genes VDR, AADAC, ABCB1, SLCO1B1, SLCO1B3 e CYP2E1 são dados importantes e que merecem ser melhor explorados. A perda de associação após a correção para múltiplos testes pode ser consequência do número reduzido de amostras, que é uma limitação do nosso estudo. Nesse contexto, é importante relatar as dificuldades para seleção de pacientes que atendam aos critérios clínicos de falência e sucesso terapêutico em hanseníase, uma vez que trabalhamos com registros médicos que, muitas vezes, não possuem relatos completos sobre a terapêutica. Assim, optamos por explorar nossos resultados, ainda preliminares, a fim de que estes possam ser melhores discutidos e aproveitados nesse cenário de escassez de dados sobre o tema aqui versado. Vale ressaltar ainda que estes marcadores apresentam maiores potenciais para serem causativos de associações, uma vez que produzem alguma alteração nas proteínas.

A maioria dos fenótipos humanos é considerada de caráter complexo, dependendo da combinação de vários fatores genéticos e de influências ambientais. Na era pós-genômica, o grande desafio é a compreensão das relações entre as variações genéticas e fenotípicas (CASADIO *et al*., 2011) sendo que, para doenças negligenciadas como a hanseníase, esta é uma questão ainda pouco discutida. Assim, considerando esse cenário de escassez de dados sobre o tema aqui versado, nosso estudo, embora com um tamanho de amostra limitado, busca

preencher essa lacuna ao investigar pacientes com hanseníase. Essa abordagem inovadora gera informações importantes sobre a relação entre os polimorfismos genéticos e a resposta terapêutica, o que permitirá um aprimoramento das estratégias terapêuticas personalizadas, beneficiando a saúde dos pacientes, além de contribuir com os bancos de dados sobre as frequências em brasileiros de variantes em genes responsáveis pelo metabolismo da grande maioria dos fármacos.

6 CONCLUSÃO

O presente da contribuição da farmacogenética para o desfecho retratamento em hanseníase no Brasil permitiu as seguintes conclusões:

- ✓ 415 variantes foram detectadas nos 13 farmacogenes sequenciados e 149 destas apresentaram MAF > 1% na população estudada;
- ✓ A variante rs2235074 no gene *ABCB1* apresentou associação com suscetibilidade para o desfecho retratamento na hanseníase;
- ✓ A variante rs2228570 no gene *VDR* apresentou uma tendência de associação com suscetibilidade para o desfecho retratamento na hanseníase;
- ✓ As variantes rs2235013, rs2235033 e rs2032582 no gene *ABCB1;* g2087618 no gene *SLCO1B3;* e rs2070676 e rs2070677 no gene *CYP2E1* apresentaram associação com a proteção para o desfecho retratamento na hanseníase;
- ✓ *Os genes SLCO1B1, CES2, PXR, AADAC, NAT2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9* e *CYP3A4* não apresentaram variantes associadas ao desfecho terapêutico em hanseníase.

REFERÊNCIAS

ACOCELLA, G.. Clinical Pharmacokinetics of Rifampicin. **Clinical Pharmacokinetics**, [*s.l.*], v. 3, n. 2, p. 108-127, 1978.

ADAMS, Linda B.. Susceptibility and resistance in leprosy: studies in the mouse model. **Immunological Reviews**, [*s.l.*], v. 301, n. 1, p. 157-174, 3 mar. 2021.

ALLEGRA, Sarah *et al*. Role of vitamin D pathway gene polymorphisms on rifampicin plasma and intracellular pharmacokinetics. **Pharmacogenomics**, [*s.l.*], v. 18, n. 9, p. 865-880, jun. 2017.

ANDRADE, Ana Regina Coelho de; NERY, José Augusto Costa. Episódios reacionais da Hanseníase. *In*: ALVES, Elioenai Dornelles; FERREIRA, Telma Leonel; NERY, Isaías (org.). **Hanseníase**: avanços e desafios. Brasília: Nesprom, 2014. p. 189-213

ANDRADE, Elaine Silva Nascimento *et al*. Antimicrobial resistance among leprosy patients in Brazil: real-world data based on the National Surveillance Plan. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 66, n. 5, p. e02170-21, 2022.

ANDREWS, Simon R.; KRUEGER, Felix. SNPsplit: allele-specific splitting of alignments between genomes with known snp genotypes. **F1000Research**, [*s.l.*], v. 5, p. 1479-1494, 27 jul. 2016.

ANTUNES, Douglas Eulálio *et al*. Differential Expression of IFN-γ, IL-10, TLR1, and TLR2 and Their Potential Effects on Downgrading Leprosy Reaction and Erythema Nodosum Leprosum. **Journal Of Immunology Research**, [*s.l.*], v. 2019, p. 1-14, 7 nov. 2019.

ARAÚLO, THAISE G. *et al.* A novel vitamin D receptor polymorphism associated with leprosy Journal Dermatology Science, v. 89, n. 3: 304-307, mar. 2018.

ARBEX, Marcos Abdo *et al*. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [*s.l.*], v. 36, n. 5, p. 626-640, out. 2010.

AREESHI, Mohammed Y. *et al*. A reappraised meta-analysis of the genetic association between vitamin D receptor BsmI (rs1544410) polymorphism and pulmonary tuberculosis risk. **Bioscience Reports**, [*s.l.*], v. 37, n. 3, p. 1-14, 7 jun. 2017.

AUBRY, A. *et al*. Drug resistance in leprosy: an update following 70 years of chemotherapy. **Infectious Diseases Now**, [*s.l.*], v. 52, n. 5, p. 243-251, ago. 2022.

AZEVEDO, Michelle de Campos Soriani *et al*. QPCR detection of Mycobacterium leprae in biopsies and slit skin smear of different leprosy clinical forms. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [*s.l.*], v. 21, n. 1, p. 71-78, jan. 2017.

BAIETTO, Lorena *et al*. A 30-years Review on Pharmacokinetics of Antibiotics: is the right time for pharmacogenetics?. **Current Drug Metabolism**, [*s.l.*], v. 15, n. 6, 2014.
BARBIERI, Raquel R. *et al*. Quantitative polymerase chain reaction in paucibacillary leprosy diagnosis: a follow-up study. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 3, p. e0007147, 2019.

BEIGUELMAN, B.. Terapêutica da lepra e farmacogenética. **Hansen. Int**, [*s.l*], v. 1, n. 1, p. 61-78, 1976.

BELACHEW, W. Alemu; NAAFS, B.. Position statement: leprosy: diagnosis, treatment and follow-up. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, [*s.l.*], v. 33, n. 7, p. 1205-1213, 3 abr. 2019.

BENJAMINI, Yoav; HOCHBERG, Yosef. Controlling the False Discovery Rate: a practical and powerful approach to multiple testing. **Journal Of The Royal Statistical Society**, [*s.l*], v. 57, n. 1, p. 289-300, 1995. Disponível em: https://www.jstor.org/stable/2346101. Acesso em: 5 jan. 2023.

BERGER, Christoph T.; KIM, Arthur Y.. IL28B Polymorphisms as a Pretreatment Predictor of Response to HCV Treatment. **Infectious Disease Clinics Of North America**, [*s.l.*], v. 26, n. 4, p. 863-877, dez. 2012.

BERTZ, Richard J.; GRANNEMAN, G. Richard. Use of In Vitro and In Vivo Data to Estimate the Likelihood of Metabolic Pharmacokinetic Interactions. **Clinical Pharmacokinetics**, [*s.l.*], v. 32, n. 3, p. 210-258, mar. 1997.

BHANDARI, Jenish *et al*. **Leprosy**. Treasure Island (Fl): Statpearls Publishing, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644733/. Acesso em: 05 jan. 2023.

BHATIA, A s *et al*. Clinical and histopathological correlation in the classification of leprosy. **International Journal Of Leprosy And Other Mycobacterial Diseases**, [*s.l.*], v. 61, n. 3, p. 433-438, 1993.

BOPAPE, M. C. et al. Antimicrobial activity of clofazimine is not dependent on mycobacterial C-type phospholipases. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, n. 6, p. 971-974, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de procedimentos técnicos**: baciloscopia em hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. . **Estratégia nacional para o enfrentamento da hanseníase – 2019 – 2022**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/67207/estrategia_nacional_de_hanseniase_2019-2022_web.pdf?file=1&type=node&id=67207&force=1. Acesso em: 08 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública**: manual técnico-operacional. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
BRASIL. **Nota Técnica Nº 4/2020-CGDE/.DCCI/SVS/MS**. Ampliação de uso da clofazimina para hanseníase paucibacilar no âmbito do Sistema Único de Saúde. . Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BROWNE, S. G.. Treatment of Leprosy with B 663 Appraisal of the Pilot Trial after three years. **Leprosy Review**, [*s.l.*], v. 36, n. 1, p. 133-15, 1965.

BULLOCK, Ward E.. Rifampin in the Treatment of Leprosy. **Clinical Infectious Diseases**, [*s.l.*], v. 5, p. 606-613, 1 jul. 1983.

CACABELOS, Ramón *et al*. Pharmacogenetics of Vascular Risk Factors in Alzheimer's Disease. **Journal Of Personalized Medicine**, [*s.l.*], v. 8, n. 1, p. 3-38, 3 jan. 2018.

CACABELOS, Ramón *et al*. Pharmacogenomics of Alzheimer's Disease: novel therapeutic strategies for drug development. **Methods In Molecular Biology**, [*s.l.*], p. 323-556, 2014.

CALCAGNO, Andrea *et al*. The Influence of Pharmacogenetic Variants in HIV/Tuberculosis Coinfected Patients in Uganda in the SOUTH Study. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [*s.l.*], v. 106, n. 2, p. 450-457, 29 mar. 2019.

CAMBAU, E. *et al*. Antimicrobial resistance in leprosy: results of the first prospective open survey conducted by a who surveillance network for the period 2009 - 15. **Clinical Microbiology And Infection**, [*s.l.*], v. 24, n. 12, p. 1305-1310, dez. 2018.

CAMBAU, Emmanuelle *et al*. Multidrug-resistance to dapsone, rifampicin, and ofloxacin in Mycobacterium leprae. **The Lancet**, [*s.l.*], v. 349, n. 9045, p. 103-104, jan. 1997.

CASADIO, Rita *et al*. Correlating disease-related mutations to their effect on protein stability: a large-scale analysis of the human proteome. **Human Mutation**, [*s.l.*], v. 32, n. 10, p. 1161-1170, 7 set. 2011.

CHEN, Yuting *et al*. PremPS: predicting the impact of missense mutations on protein stability. **Plos Computational Biology**, [*s.l.*], v. 16, n. 12, p. 1-22, 30 dez. 2020.

CHIGUTSA, Emmanuel *et al*. The SLCO1B1 rs4149032 Polymorphism Is Highly Prevalent in South Africans and Is Associated with Reduced Rifampin Concentrations: Dosing Implications: dosing implications. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [*s.l.*], v. 55, n. 9, p. 4122-4127, set. 2011.

CLARKE, John D; CHERRINGTON, Nathan J. Genetics or environment in drug transport: the case of organic anion transporting polypeptides and adverse drug

reactions. **Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology**, [*s.l.*], v. 8, n. 3, p. 349-360, 27 jan. 2012.

CLINICAL PHARMACOGENETICS IMPLEMENTATION CONSORTIUM. **Guidelines**. 2021. Disponível em: https://cpicpgx.org/guidelines/. Acesso em: 14 jul. 2023.

CROOM, Edward. Metabolism of Xenobiotics of Human Environments. **Progress In Molecular Biology And Translational Science**, [*s.l.*], v. 112, p. 31-88, 2012.

DEEKEN, John F. *et al*. Toward individualized treatment: prediction of anticancer drug disposition and toxicity with pharmacogenetics. **Anti-Cancer Drugs**, [*s.l.*], v. 18, n. 2, p. 111-126, fev. 2007.

DEVLIN, Keith; ROSENBERG, Duska. **Language at Work**: analyzing communication breakdown in the workplace to inform systems design. Stanford: Csli Publications, 1996.

DIÓRIO, Suzana Madeira *et al*. Recidivas associadas à resistência a drogas na hanseníase. **Hansenologia Internationalis**: hanseníase e outras doenças infecciosas, [*s.l.*], v. 34, n. 1, p. 37-42, 30 jun. 2009.

DOMPREH, Albert *et al*. Effect of Genetic Variation of NAT2 on Isoniazid and SLCO1B1 and CES2 on Rifampin Pharmacokinetics in Ghanaian Children with Tuberculosis. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [*s.l.*], v. 62, n. 3, p. 1-11, mar. 2018.

ECKFORD, Paul D. W.; SHAROM, Frances J.. ABC Efflux Pump-Based Resistance to Chemotherapy Drugs. **Chemical Reviews**, [*s.l.*], v. 109, n. 7, p. 2989-3011, 12 maio 2009.

ENSEMBL. 2023. Disponível em: http://www.ensembl.org/index.html. Acesso em: 14 jul. 2023.

ESTEVES, Francisco; RUEFF, José; KRANENDONK, Michel. The Central Role of Cytochrome P450 in Xenobiotic Metabolism: A Brief Review on a Fascinating Enzyme Family. **Journal Of Xenobiotics**, [*s.l.*], v. 11, n. 3, p. 94-114, 22 jun. 2021.

EVANS, William E.; RELLING, Mary V.. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. **Science**, [*s.l.*], v. 286, n. 5439, p. 487-491, 15 out. 1999.

EWELS, Philip *et al*. MultiQC: summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report. **Bioinformatics**, [*s.l.*], v. 32, n. 19, p. 3047-3048, 16 jun. 2016.

FINE, Paul EM et al. Comparability among histopathologists in the diagnosis and classification of lesions suspected of leprosy in Malawi. **Int J Lepr**, v. 54, n. 4, p. 614-625, 1986.

FITNESS, Jodene *et al*. Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. **Am J Trop Med Hyg .**, [*s.l.*], v. 71, n. 3, p. 330-340, 2004.
FROES JUNIOR, Luis Alberto Ribeiro; SOTTO, Mirian Nacagami; TRINDADE, Maria Angela Bianconcini. Hanseníase: características clínicas e imunopatológicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [*s.l.*], v. 97, n. 3, p. 330-340, 2004.

GEICK, Anke; EICHELBAUM, Michel; BURK, Oliver. Nuclear Receptor Response Elements Mediate Induction of Intestinal MDR1 by Rifampin. **Journal Of Biological Chemistry**, [*s.l.*], v. 276, n. 18, p. 14581-14587, jan. 2001.

GIACOMINI, K. M. *et al*. International Transporter Consortium Commentary on Clinically Important Transporter Polymorphisms. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [*s.l.*], v. 94, n. 1, p. 23-26, jul. 2013.

GOULART, Isabela Maria Bernardes; GOULART, Luiz Ricardo. Leprosy: diagnostic and control challenges for a worldwide disease. **Archives Of Dermatological Research**, [*s.l.*], v. 300, n. 6, p. 269-290, 7 maio 2008.

GOULART, Isabela Maria Bernardes; PENNA, Gerson Oliveira; CUNHA, Gabriel. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao mycobacterium leprae. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [*s.l.*], v. 35, n. 4, p. 363-375, ago. 2002.

GUPTA, Sudhir; GOLLAPUDI, Sastry. P-glycoprotein (MDR 1 gene product) in cells of the immune system: its possible physiologic role and alteration in aging and human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection. **Journal Of Clinical Immunology**, [*s.l.*], v. 13, n. 5, p. 289-301, set. 1993.

HAGENBUCH, B.; GUI, C.. Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family. **Xenobiotica**, [*s.l.*], v. 38, n. 7-8, p. 778-801, ago. 2008.

HAN, Xiang Y. *et al*. The leprosy agents Mycobacterium lepromatosis and Mycobacterium leprae in Mexico. **International Journal Of Dermatology**, [*s.l.*], v. 51, n. 8, p. 952-959, 12 jul. 2012.
HARPER, Andrew R; TOPOL, Eric J. Pharmacogenomics in clinical practice and drug development. **Nature Biotechnology**, [*s.l.*], v. 30, n. 11, p. 1117-1124, nov. 2012.

HEIKAL, Adam *et al*. Activation of type II NADH dehydrogenase by quinolinequinones mediates antitubercular cell death. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [*s.l.*], v. 71, n. 10, p. 2840-2847, 30 jun. 2016.

HODGES, Laura M. *et al*. Very important pharmacogene summary. **Pharmacogenetics And Genomics**, [*s.l.*], v. 21, n. 3, p. 152-161, mar. 2011.

HORITA, Yasuhiro; DOI, Norio. Comparative Study of the Effects of Antituberculosis Drugs and Antiretroviral Drugs on Cytochrome P450 3A4 and P-Glycoprotein. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [*s.l.*], v. 58, n. 6, p. 3168-3176, jun. 2014.

INGELMAN-SUNDBERG, Magnus; RODRIGUEZ-ANTONA, Cristina. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy. **Philosophical Transactions Of The Royal Society B**: Biological Sciences, [*s.l.*], v. 360, n. 1460, p. 1563-1570, 25 jul. 2005.

JUNAID, Kashaf *et al*. Genotype-independent association between profound vitamin D deficiency and delayed sputum smear conversion in pulmonary tuberculosis. **Bmc Infectious Diseases**, [*s.l.*], v. 15, n. 1, p. 1-10, 21 jul. 2015.

KAR, Hemanta Kumar; SHARMA, Pankaj. New lesions after MDT in PB and MB leprosy: a report of 28 cases. **Indian Journal Of Leprosy**, [*s.l.*], v. 3, n. 80, p. 247-255, 2008.

KATAYAMA, Kazuhiro; NOGUCHI, Kohji; SUGIMOTO, Yoshikazu. Regulations of P-Glycoprotein/ABCB1/MDR1in Human Cancer Cells. **New Journal Of Science**, [*s.l.*], v. 2014, p. 1-10, 20 maio 2014.

KHAN, Almas *et al*. Genetic Variants and Drug Efficacy in Tuberculosis: a step toward personalized therapy. **Global Medical Genetics**, [*s.l.*], v. 09, n. 02, p. 90-96, 25 fev. 2022.

KHRUNIN, Andrey *et al*. Pharmacogenomics of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients of different ethnic origins. **Pharmacogenomics**, [*s.l.*], v. 13, n. 2, p. 171-178, jan. 2012.

KIRCHHEIMER, Waldemar F. et al. Attempts to establish the armadillo (Dasypus novemcinctus Linn.) as a model for the study of leprosy. I. Report of lepromatoid leprosy in an experimentally infected armadillo. **International Journal of Leprosy**, v. 39, n. 3, p. 693-702, 1971.

LASTÓRIA, Joel Carlos; ABREU, Marilda Aparecida Milanez Morgado de. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. **Diagn Tratamento**, [*s.l.*], v. 4, n. 17, p. 173-179, 2012.

LASTÓRIA, Joel Carlos; ABREU, Marilda Aparecida Milanez Morgado de. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - part 1. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [*s.l.*], v. 89, n. 2, p. 205-218, abr. 2014.

LI, Heng *et al*. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. **Bioinformatics**, [*s.l.*], v. 25, n. 16, p. 2078-2079, 8 jun. 2009.

LI, Heng; DURBIN, Richard. Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform. **Bioinformatics**, [*s.l.*], v. 25, n. 14, p. 1754-1760, 18 maio 2009.

LIMA, Filipe Rocha *et al*. Bacilloscopy and polymerase chain reaction of slit-skin smears and anti-phenolic glycolipid-I serology for Hansen's disease diagnosis. **Frontiers In Medicine**, [*s.l.*], v. 9, 10 ago. 2022.

LIU, Xiaodong. ABC Family Transporters. *In*: LIU, Xiaodong; PAN, Guoyu (ed.). **Drug Transporters in Drug Disposition, Effects and Toxicity**. Singapore: Springer, 2019. p. 13-100.

LOCKWOOD, Diana N J; SARNO, Euzenir; SMITH, W Cairns. Classifying leprosy patients: searching for the perfect solution?. **Leprosy Review**, [*s.l*], v. 4, n. 78, p. 317-320, 2007.

LOCKWOOD, Diana Nj. Treatment of Leprosy. *In*: SCOLLARD, David M; GILLIS, Thomas P (ed.). **International Textbook of Leprosy**. Greenville: American Leprosy Missions, 2019. Cap. 26. p. 1-17.

LOPES, Márcia Quinhones Pires. **Avaliação dos fenótipos de acetilação e hidroxilação predominantes nas populações de cinco macrorregiões do brasil baseada no genomapossível influência da farmacogenética na conduta terapêutica da hanseníase**. 2015. 130 f. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Molecular) - Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.

LUONG, Khanh Vinh Quoc; NGUYEN, Lan Thi Hoang. Impact of Vitamin D in the Treatment of Tuberculosis. **The American Journal Of The Medical Sciences**, [*s.l.*], v. 341, n. 6, p. 493-498, jun. 2011.

MACEDO, Cristiana Santos de *et al*. New insights into the pathogenesis of leprosy: contribution of subversion of host cell metabolism to bacterial persistence, disease progression, and transmission. **F1000Research**, [*s.l.*], v. 9, p. 70, 31 jan. 2020.

MADIGAN, Cressida A. *et al*. A Macrophage Response to Mycobacterium leprae Phenolic Glycolipid Initiates Nerve Damage in Leprosy. **Cell**, [*s.l.*], v. 170, n. 5, p. 973-985, ago. 2017.

MAHAJAN, V K. Slit-skin smear in leprosy: lest we forget it!. **Indian J Lepr.**, [*s.l.*], v. 85, n. 4, p. 177-184, 2013.

MARTIN, Marcel. Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads. **Embnet.Journal**, [*s.l.*], v. 17, n. 1, p. 10-12, 2 maio 2011.

MAYMONE, Mayra B.C. *et al*. Leprosy: treatment and management of complications. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [*s.l.*], v. 83, n. 1, p. 17-30, jul. 2020.

MCKENNA, Aaron *et al*. The Genome Analysis Toolkit: a mapreduce framework for analyzing next-generation dna sequencing data. **Genome Research**, [*s.l.*], v. 20, n. 9, p. 1297-1303, 19 jul. 2010.

MEITEI, Heikrujam Nilkanta *et al*. Polymorphism of NAT2, PXR, ABCB1, and GSTT1 genes among tuberculosis patients of North Eastern States of India. **Medrxiv**, [*s.l.*], p. 1-16, 12 jun. 2021.

MIRAJ, Sonal Sekhar *et al*. Vitamin D receptor gene polymorphism and vitamin D supplementation on clinical/ treatment outcome in tuberculosis: current and future perspectives. **Expert Review Of Anti-Infective Therapy**, [*s.l.*], v. 20, n. 9, p. 1179-1186, 31 maio 2022.

MODLIN, Robert L. Th1-Th2 Paradigm: insights from leprosy. **Journal Of Investigative Dermatology**, [*s.l.*], v. 102, n. 6, p. 828-832, jun. 1994.

MOLINELLI, Elisa *et al*. Metabolic, pharmacokinetic, and toxicological issues surrounding dapsone. **Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology**, [*s.l.*], v. 15, n. 5, p. 367-379, 19 abr. 2019.

MORRISON, N. E.; MARLEY, G. M.. Clofazimine binding studies with deoxyribonucleic acid. **International Journal Of Leprosy**, [*s.l*], v. 44, n. 4, p. 475-481, 1976.

MOSCHELLA, Samuel L.. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [*s.l.*], v. 51, n. 3, p. 417-426, set. 2004.

MOTTA, Ilaria; CALCAGNO, Andrea; BONORA, Stefano. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of anti-tubercular drugs: a tool for treatment optimization?. **Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology**, [*s.l.*], v. 14, n. 1, p. 59-82, 18 dez. 2017.

MOURA, Fernanda M. L. *et al*. Dapsone and Body Mass Index in Subjects With Multibacillary Leprosy. **Therapeutic Drug Monitoring**, [*s.l.*], v. 36, n. 2, p. 261-263, abr. 2014.

MUKONZO, Jackson K *et al*. Role of pharmacogenetics in rifampicin pharmacokinetics and the potential effect on TB–rifampicin sensitivity among Ugandan patients. **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene**, [*s.l.*], v. 114, n. 2, p. 107-114, 2 dez. 2019.

MUNGROO, Mohammad Ridwane; KHAN, Naveed Ahmed; SIDDIQUI, Ruqaiyyah. Mycobacterium leprae: pathogenesis, diagnosis, and treatment options. **Microbial Pathogenesis**, [*s.l.*], v. 149, p. 104475, dez. 2020.

MURRAY, Michael; ZHOU, Fanfan. Trafficking and other regulatory mechanisms for organic anion transporting polypeptides and organic anion transporters that modulate cellular drug and xenobiotic influx and that are dysregulated in disease. **British Journal Of Pharmacology**, [*s.l.*], v. 174, n. 13, p. 1908-1924, 24 abr. 2017.

NAIDOO, Anushka *et al*. Effect of genetic variation in UGT1A and ABCB1 on moxifloxacin pharmacokinetics in South African patients with tuberculosis. **Pharmacogenomics**, [*s.l.*], v. 19, n. 1, p. 17-29, jan. 2018.

NAIDOO, Anushka *et al*. Effects of genetic variability on rifampicin and isoniazid pharmacokinetics in South African patients with recurrent tuberculosis. **Pharmacogenomics**, [*s.l.*], v. 20, n. 4, p. 225-240, mar. 2019.
NAKAJIMA, Akinori *et al*. Human arylacetamide deacetylase is responsible for deacetylation of rifamycins: rifampicin, rifabutin, and rifapentine. **Biochemical Pharmacology**, [*s.l.*], v. 82, n. 11, p. 1747-1756, dez. 2011.

NEELA, Venkata Sanjeev Kumar et al. Association of Taq I, Fok I and Apa I polymorphisms in Vitamin D Receptor (VDR) gene with leprosy. **Human Immunology**, [*s.l.*], v. 76, n. 6, p. 402-405, jun. 2015.

NIX, David E. *et al*. Pharmacokinetics and relative bioavailability of clofazimine in relation to food, orange juice and antacid. **Tuberculosis**, [*s.l.*], v. 84, n. 6, p. 365-373, jan. 2004.

OLIVEIRA, Ana Laura Grossi de *et al*. Reduced vitamin D receptor (VDR) and cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene expression contribute to the maintenance of inflammatory immune response in leprosy patients. **Microbes And Infection**, [*s.l.*], v. 24, n. 6-7, p. 104981, set. 2022.

OPROMOLLA, Diltor Vladimir Araujo (ed.). **Noções de hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000.
Organização Mundial da Saúde. **ESTRATÉGIA mundial de eliminação da lepra 2016-2020**: acelerar a ação para um mundo sem lepra. [*s.l.*]: Organização Mundial da Saúde, 2016. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/208824. Acesso em: 08 fev. 2023.

OSAKI, Rie *et al*. Interleukin-28B genotypes determine response to pegylated-interferon plus ribavirin therapy in patients with hepatitis C virus infection. **Molecular Medicine Reports**, [*s.l.*], v. 5, n. 2, p. 525-528, 1 nov. 2011.

PAZ, Wandklebson Silva da *et al*. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of leprosy in Brazil: an ecological and population-based study. **The Lancet Regional Health - Americas**, [*s.l.*], v. 9, p. 100181, maio 2022.

PEA, Federico. Intracellular Pharmacokinetics of Antibacterials and Their Clinical Implications. **Clinical Pharmacokinetics**, [*s.l.*], v. 57, n. 2, p. 177-189, 21 jun. 2017.

PEPINELI, Afonso Carrasco et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Are Associated With Leprosy in Southern Brazil. **Frontiers In Immunology**, [*s.l.*], v. 10, p. 1-6, 4 out. 2019.

PEREA-JACOBO, Ricardo *et al*. SLCO1B1 and SLC10A1 polymorphism and plasma rifampin concentrations in patients with co-morbidity tuberculosis-diabetes mellitus in Baja California, Mexico. **Tuberculosis**, [*s.l.*], v. 136, p. 102248, set. 2022.

PHARMGKB. 2023. Disponível em: https://www.pharmgkb.org/. Acesso em: 14 jul. 2023.

PLOEMACHER, Thomas *et al*. Reservoirs and transmission routes of leprosy; A systematic review. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [*s.l.*], v. 14, n. 4, p. 1-27, 27 abr. 2020.
PONTUAL, Yasmin *et al*. ABCB1 gene polymorphism associated with clinical factors can predict drug-resistant tuberculosis. **Clinical Science**, [*s.l.*], v. 131, n. 15, p. 1831-1840, 5 jul. 2017.

QUINLAN, Aaron R.; HALL, Ira M.. BEDTools: a flexible suite of utilities for comparing genomic features. **Bioinformatics**, [*s.l.*], v. 26, n. 6, p. 841-842, 28 jan. 2010.

RAMACHANDRAN, Geetha *et al*. Subtherapeutic Rifampicin Concentration Is Associated With Unfavorable Tuberculosis Treatment Outcomes. **Clinical Infectious Diseases**, [*s.l.*], v. 70, n. 7, p. 1463-1470, 10 maio 2019.

RAMACHANDRAN, Geetha; SWAMINATHAN, Soumya. Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis: a review. **Pharmacogenomics And Personalized Medicine**, [*s.l.*], v. 5, p. 89-98, set. 2012.

REES, R. J. W.. Enhanced Susceptibility of Thymectomized and Irradiated Mice to Infection with Mycobacterium leprae. **Nature Volume**, [*s.l.*], v. 211, n. 5049, p. 657-658, 1966

REES, R. J. W.; YOUNG, D. B. The microbiology of leprosy, 49-83. **Leprosy. Churchill Livingstone, New York, NY**, 1994.

REFARGEN. [20--]. Disponível em: https://www.refargen.org.br/rubrique.php3?id_rubrique=36&recalcul=oui. Acesso em: 4 ago. 2022.

RIDLEY, D s; JOPLING, W H. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. **International Journal Of Leprosy And Other Mycobacterial Diseases**: Official Organ of the International Leprosy Association, [*s.l*], v. 34, n. 3, p. 255-273, 1966.

RISK of relapse in leprosy: The Leprosy Unit, WHO. The Leprosy Unit, WHO. **Indian J Lepr.**, [*s.l*], v. 1, n. 67, p. 13-26, 1995.

ROBINSON, James T. *et al*. Variant Review with the Integrative Genomics Viewer. **Cancer Research**, [*s.l.*], v. 77, n. 21, p. 31-34, 31 out. 2017.

ROCHA, Adalgiza da Silva *et al*. Drug and Multidrug Resistance among Mycobacterium leprae Isolates from Brazilian Relapsed Leprosy Patients. **Journal Of Clinical Microbiology**, [*s.l.*], v. 50, n. 6, p. 1912-1917, jun. 2012.

RODRIGUES JÚNIOR, Ismael Alves *et al*. Leprosy classification methods: a comparative study in a referral center in brazil. **International Journal Of Infectious Diseases**, [*s.l.*], v. 45, p. 118-122, abr. 2016.

RODRIGUES, Laura C; LOCKWOOD, Diana Nj. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **The Lancet Infectious Diseases**, [*s.l.*], v. 11, n. 6, p. 464-470, jun. 2011.
ROTH, Daniel E. *et al*. Association between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Response to Treatment of Pulmonary Tuberculosis. **The Journal Of Infectious Diseases**, [*s.l.*], v. 190, n. 5, p. 920-927, set. 2004.

ROY, S. *et al*. Association of Vitamin D Receptor Genotype with Leprosy Type. **The Journal Of Infectious Diseases**, [*s.l.*], v. 179, n. 1, p. 187-191, jan. 1999.

ROY, Upal *et al*. Role of MRP transporters in regulating antimicrobial drug inefficacy and oxidative stress-induced pathogenesis during HIV-1 and TB infections. **Frontiers In Microbiology**, [*s.l.*], v. 6, p. 1-13, 17 set. 2015.

SAITO, Takehisa *et al*. Homozygous Disruption of the mdr1a P-glycoprotein Gene Affects Blood-Nerve Barrier Function in Mice Administered with Neurotoxic Drugs. **Acta Oto-Laryngologica**, [*s.l.*], v. 121, n. 6, p. 735-742, jan. 2001.

SCHAFFENBURG, William C.; LOCKSHIN, Benjamin N.; DEKLOTZ, Cynthia M.C.. Polymorphisms. *In*: WOLVERTON, Stephen E.; WU, Jashin J. (ed.). **Comprehensive Dermatologic Drug Therapy**. [*s.l.*]: Elsevier,, 2021. p. 21-33.

SCHIFFER, Ruth *et al*. Active Influx Transport is Mediated by Members of the Organic Anion Transporting Polypeptide Family in Human Epidermal Keratinocytes. **Journal Of Investigative Dermatology**, [*s.l.*], v. 120, n. 2, p. 285-291, fev. 2003.

SHARMA, P. *et al*. Validation of cell-based OATP1B1 assays to assess drug transport and the potential for drug–drug interaction to support regulatory submissions. **Xenobiotica**, [*s.l.*], v. 40, n. 1, p. 24-37, 17 nov. 2009.

SHARMA, Parul; SINGH, Navneet; SHARMA, Siddharth. ATP binding cassette transporters and cancer: revisiting their controversial role. **Pharmacogenomics**, [*s.l.*], v. 22, n. 18, p. 1211-1235, dez. 2021.

SHEPARD, C. C.; CHANG, Y. T.. Effect of Several Anti-Leprosy Drugs on Multiplication of Human Leprosy Bacilli in Foot-Pads of Mice. **Experimental Biology And Medicine**, [*s.l.*], v. 109, n. 3, p. 636-638, 1 mar. 1962.

SHEPARD, Charles C. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. **The Journal of experimental medicine**, v. 112, n. 3, p. 445-454, 1960.

SHEPARD, Charles C. *et al*. Kinetic Testing of Drugs Against Mycobacterium Leprae in Mice. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [*s.l.*], v. 20, n. 4, p. 616-620, 1 jul. 1971.

SHIMIZU, Mai *et al*. A Novel Polymorphic Allele of Human Arylacetamide Deacetylase Leads to Decreased Enzyme Activity. **Drug Metabolism And Disposition**, [*s.l.*], v. 40, n. 6, p. 1183-1190, 13 mar. 2012

SLEEMAN, Matthew A.; WATSON, James D.; MURISON, J. Greg. Neonatal Murine Epidermal Cells Express a Functional Multidrug-Resistant Pump. **Journal Of Investigative Dermatology**, [*s.l.*], v. 115, n. 1, p. 19-23, jul. 2000.

SLOAN, Derek J. *et al*. Genetic Determinants of the Pharmacokinetic Variability of Rifampin in Malawian Adults with Pulmonary Tuberculosis. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [*s.l.*], v. 61, n. 7, jul. 2017.

SOLÉ, Xavier *et al*. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. **Bioinformatics**, [*s.l.*], v. 22, n. 15, p. 1928-1929, 23 maio 2006.

SONEJA, Sapna *et al*. Sensitivity of slit skin smear examination in suspected leprosy cases in a tertiary care centre. **International Journal Of Scientific Research**, [*s.l.*], v. 6, n. 3, p. 34-35, 2017.

SONG, S. H. *et al*. Relationship between CES2 genetic variations and rifampicin metabolism. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [*s.l.*], v. 68, n. 6, p. 1281-1284, 6 mar. 2013.

STANLEY, L.A.. Drug Metabolism. *In:* BADAL, Simone; DELGODA, Rupika (ed.). **Pharmacognosy**: fundamentals, applications and strategies. Amsterdam: Elsevier, 2017. p. 527-545.

STEFANI, Mariane M. A. *et al*. Whole genome sequencing distinguishes between relapse and reinfection in recurrent leprosy cases. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [*s.l.*], v. 11, n. 6, 15 jun. 2017.

SUGAWARA-MIKAMI, Mariko *et al*. Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium leprae*. **Virulence**, v. 13, n. 1, p. 1985-2011, 2022.

SUSANTO, Prayogi Miura; ESTI, Prima Kar! Ka; KOMARASARI, Eka. Effectivity of Uniform Multidrug Therapy on the Success of Paucibacillary and Multibacillary Leprosy Treatment. **Nepal Journal Of Dermatology, Venereology & Leprology**, [*s.l*], v. 2, n. 20, p. 16-23, 2022.

TALHARI, Carolina; TALHARI, Sinésio; PENNA, Gerson Oliveira. Clinical aspects of leprosy. **Clinics In Dermatology**, [*s.l.*], v. 33, n. 1, p. 26-37, jan. 2015.

THOMAS, Levin *et al*. Influence of Single Nucleotide Polymorphisms on Rifampin Pharmacokinetics in Tuberculosis Patients. **Antibiotics**, [*s.l.*], v. 9, n. 6, p. 307, 8 jun. 2020.

TORRELLAS, Clara; CARRIL, Juan Carlos; CACABELOS, Ramón. Optimization of Antidepressant Use with Pharmacogenetic Strategies. **Current Genomics**, [*s.l.*], v. 18, n. 5, p. 442-449, 17 ago. 2017.

URA, Somei. Tratamento e controle das reações hansênicas. **Hansenologia Internationalis**: hanseníase e outras doenças infecciosas, [*s.l.*], v. 32, n. 1, p. 67-70, 30 jun. 2007.

URA, Somei; BARRETO, Jaison Antônio. Papel da biópsia cutânea no diagnóstico de hanseníase. **Hansenologia Internationalis**: hanseníase e outras doenças infecciosas, [*s.l.*], v. 29, n. 2, p. 141-144, 30 nov. 2004.

VAVRICKA, Stephan R. *et al*. Interactions of rifamycin SV and rifampicin with organic anion uptake systems of human liver. **Hepatology**, [*s.l.*], v. 36, n. 1, p. 164-172, jul. 2002.

VENKATESAN, K.. Clinical Pharmacokinetic Considerations in the Treatment of Patients with Leprosy. **Clinical Pharmacokinetics**, [*s.l.*], v. 16, n. 6, p. 365-386, jun. 1989.

VERREST, Luka; DORLO, Thomas P. C.. Lack of Clinical Pharmacokinetic Studies to Optimize the Treatment of Neglected Tropical Diseases: a systematic review. **Clinical Pharmacokinetics**, [*s.l.*], v. 56, n. 6, p. 583-606, 15 out. 2016.

WEINER, Marc *et al*. Decreased plasma rifapentine concentrations associated with AADAC single nucleotide polymorphism in adults with tuberculosis. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [*s.l.*], v. 76, n. 3, p. 582-586, 29 dez. 2020.

WEINER, Marc *et al*. Effects of Tuberculosis, Race, and Human Gene SLCO1B1 Polymorphisms on Rifampin Concentrations. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [*s.l.*], v. 54, n. 10, p. 4192-4200, out. 2010.

WEITENDORF, Frederick; REYNOLDS, Kristen K.. The Pharmacist's Perspective on Pharmacogenetics Implementation. **Clinics In Laboratory Medicine**, [*s.l.*], v. 36, n. 3, p. 543-556, set. 2016.

WILKINS, Justin J. *et al*. Population Pharmacokinetics of Rifampin in Pulmonary Tuberculosis Patients, Including a Semimechanistic Model To Describe Variable Absorption. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [*s.l.*], v. 52, n. 6, p. 2138-2148, jun. 2008.

WILLIAMS, Diana L; GILLIS, Thomas P. Drug-resistant leprosy. **Status Lepr Rev**, [*s.l*], v. 3, n. 83, p. 269-281, 2012.
WISHART, David s *et al*. DrugBank 5.0: a major update to the drugbank database for 2018. **Nucleic Acids Research**, [*s.l.*], v. 46, n. 1, p. 1074-1082, 8 nov. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (ed.). **Global leprosy (Hansen disease) update, 2020:** impact of COVID-19 on global leprosy control. **Weekly Epidemiological Record.** Geneva, p. 421-444. set. 2021

WORLD HEALTH ORGANIZATION (ed.). **Global leprosy (Hansen disease) update, 2021**: moving towards interruption of transmission. **Weekly Epidemiological Record.** Geneva, p. 429-452. set. 2022. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/362411. Acesso em: 20 jun. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (ed.). **Global leprosy (Hansen disease) update, 2019**: time to step-up prevention initiatives. **Weekly Epidemiological Record.** Geneva, p. 417-440. set. 2020. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9536. Acesso em: 20 jun. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (ed.). **Global leprosy update, 2018**: moving towards a leprosy-free world. **Weekly Epidemiological Record.** [*s.l*], p. 389-412. ago. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (ed.). **Global leprosy update, 2016**: accelerating reduction of disease burden. **Weekly Epidemiological Record**, Genève, v. 92, n. 35, p. 501-520, 2017

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the diagnosis, treatment and preven! on of leprosy. World Health Organization**. New Delh: World Health Organization, 2018.

YANO, Takahiro *et al*. Reduction of Clofazimine by Mycobacterial Type 2 NADH: quinone oxidoreductase. **Journal Of Biological Chemistry**, [*s.l.*], v. 286, n. 12, p. 10276-10287, mar. 2011.

ZANGER, Ulrich M.; SCHWAB, Matthias. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. **Pharmacology & Therapeutics**, [*s.l.*], v. 138, n. 1, p. 103-141, abr. 2013.

ZHANG, Lusi et al. Public Attitudes toward Pharmacogenomic Testing and Establishing a Statewide Pharmacogenomics Database in the State of Minnesota. **Journal Of Personalized Medicine**, [*s.l.*], v. 12, n. 10, p. 1615-1631, 30 set. 2022.

ZHOU, Y; INGELMAN-SUNDBERG, M; LAUSCHKE, Vm. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [*s.l.*], v. 102, n. 4, p. 688-700, 26 maio 2017.

ZHU, Y.Isabel; STILLER, Matthew J.. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [*s.l.*], v. 45, n. 3, p. 420-434, set. 2001.

ZIGLAM, H. M.. Rifampicin concentrations in bronchial mucosa, epithelial lining fluid, alveolar macrophages and serum following a single 600 mg oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [*s.l.*], v. 50, n. 6, p. 1011-1015, 18 nov. 2002.

ZUIDEMA, J.; HILBERS-MODDERMAN, E.s.M.; MERKUS, F.W.H.M.. Clinical Pharmacokinetics of Dapsone. **Clinical Pharmacokinetics**, [*s.l.*], v. 11, n. 4, p. 299-315, 1986. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-198611040-00003. Acesso em: 10 jan. 2023.

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP.

INSTITUTO LAURO DE SOUZA LIMA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FALHA TERAPÊUTICA DA POLIQUIMIOTERAPIA DA HANSENÍASE NO BRASIL: ESTUDO DAS CAUSAS E PROPOSIÇÃO DE AÇÕES

Pesquisador: Patrícia Sammarco Rosa

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 36505520.6.0000.5475

Instituição Proponente: Instituto Lauro de Souza Lima

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.499.398

Apresentação do Projeto:

O projeto apresentado segue parecer emitido anteriormente (número 4.474.174).

Objetivo da Pesquisa:

Nada a comentar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Nada a comentar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nada a comentar.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentaram a documentação solicitada no parecer 4.474.174 atendendo todas as recomendações dos Termos obrigatórios.

Recomendações:

Nada a declarar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Endereço: Rod Comte João Ribeiro de Barros Km 225/226
Bairro: Caixa Postal 3021 **CEP:** 17.034-971
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3103-5855 **Fax:** (14)3103-5963 **E-mail:** etica@ilsl.br

APÊNDICE A – Tabelas

Tabela 10 - Resultados das análises de associação das variantes do gene VDR, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle (55)	Retratamento (73)	OR (95% CI)	P-Valor
rs731236	Codominante	A/A	26 (47,3%)	31 (42,5%)	*	0,86
		A/G	24 (43,6%)	35 (48%)	1,23 (0,57-2,63)	
		G/G	5 (9,1%)	7 (9,6%)	1,02 (0,28-3,75)	
	Dominante	A/A	26 (47,3%)	31 (42,5%)	*	0,64
		A/G-G/G	29 (52,7%)	42 (57,5%)	1,19 (0,58-2,47)	
	Recessivo	A/A-A/G	50 (90,9%)	66 (90,4%)	*	0,9
		G/G	5 (9,1%)	7 (9,6%)	0,92 (0,27-3,19)	
	Superdominante	A/A-G/G	31 (56,4%)	38 (52%)	*	0,58
		A/G	24 (43,6%)	35 (48%)	1,22 (0,59-2,53)	
	Aditivo	---	---	---	1,09 (0,62-1,92)	0,76
rs7975232	Codominante	A/A	19 (34,5%)	28 (38,4%)	*	0,92
		C/A	24 (43,6%)	29 (39,7%)	0,84 (0,37-1,89)	
		C/C	12 (21,8%)	16 (21,9%)	0,90 (0,34-2,37)	
	Dominante	A/A	19 (34,5%)	28 (38,4%)	*	0,69
		C/A-C/C	36 (65,5%)	45 (61,6%)	0,86 (0,41-1,81)	
	Recessivo	A/A-C/A	43 (78,2%)	57 (78,1%)	*	0,99
		C/C	12 (21,8%)	16 (21,9%)	0,99 (0,42-2,35)	
	Superdominante	A/A-C/C	31 (56,4%)	44 (60,3%)	*	0,71
		C/A	24 (43,6%)	29 (39,7%)	0,87 (0,42-1,80)	
	Aditivo	---	---	---	0,94 (0,58-1,51)	0,79
rs11574114	---	C/C	50 (90,9%)	69 (94,5%)	*	0,44
		C/T	5 (9,1%)	4 (5,5%)	0,57 (0,14-2,34)	
rs11574113	Codominante	C/C	36 (65,5%)	52 (71,2%)	*	0,68
		C/G	17 (30,9%)	18 (24,7%)	0,75 (0,33-1,68)	
		G/G	2 (3,6%)	3 (4,1%)	1,55 (0,23-10,50)	
	Dominante	C/C	36 (65,5%)	52 (71,2%)	*	0,61
		C/G-G/G	19 (34,5%)	21 (28,8%)	0,82 (0,38-1,77)	
	Recessivo	C/C-C/G	53	70 (95,9%)	*	0,59

			(96,4%)			
		G/G	2 (3,6%)	3 (4,1%)	1,68 (0,25-11,25)	
	Superdominante	C/C-G/G	38 (69,1%)	55 (75,3%)	*	0,45
		C/G	17 (30,9%)	18 (24,7%)	0,73 (0,33-1,63)	
	Aditivo	---	---	---	0,92 (0,48-1,77)	0,81
rs11574085	---	T/T	53 (96,4%)	70 (95,9%)	*	0,73
		T/A	2 (3,6%)	3 (4,1%)	1,38 (0,22-8,74)	
rs11168266	Codominante	T/T	25 (45,5%)	24 (32,9%)	*	0,17
		C/T	19 (34,5%)	37 (50,7%)	2,08 (0,93-4,64)	
		C/C	11 (20%)	12 (16,4%)	1,13 (0,41-3,10)	
	Dominante	T/T	25 (45,5%)	24 (32,9%)	*	0,14
		C/T-C/C	30 (54,5%)	49 (67,1%)	1,73 (0,83-3,59)	
	Recessivo	T/T-C/T	44 (80%)	61 (83,6%)	*	0,59
		C/C	11 (20%)	12 (16,4%)	0,78 (0,31-1,96)	
	Superdominante	T/T-C/C	36 (65,5%)	36 (49,3%)	*	0,062
		C/T	19 (34,5%)	37 (50,7%)	2,01 (0,96-4,19)	
	Aditivo	---	---	---	1,20 (0,73-1,96)	0,48
rs10783218	Codominante	G/G	51 (92.7%)	66 (90.4%)	*	0.72
		G/A	4 (7.3%)	6 (8.2%)	1.16 (0.30-4.45)	
		A/A	0 (0%)	1 (1.4%)	NA (0.00-NA)	
	Dominante	G/G	51 (92.7%)	66 (90.4%)	*	0.73
		G/A-A/A	4 (7.3%)	7 (9.6%)	1.26 (0.33-4.76)	
	Recessivo	G/G-G/A	55 (100%)	72 (98.6%)	*	0.43
		A/A	0 (0%)	1 (1.4%)	NA (0.00-NA)	
	Superdominante	G/G-A/A	51 (92.7%)	67 (91.8%)	*	0.86
		G/A	4 (7.3%)	6 (8.2%)	1.13 (0.29-4.34)	
	Aditivo	---	---	---	1.34 (0.39-4.67)	0.64
rs2228572	---	G/G	52 (94.5%)	70 (95.9%)	*	0.72
		G/A	3 (5.5%)	3 (4.1%)	0.73 (0.13-4.14)	
rs11168276	---	C/C	53 (96.4%)	70 (95.9%)	*	0.85
		C/T	2 (3.6%)	3 (4.1%)	1.20 (0.18-7.95)	

*categoria referência

Tabela 11 - Resultados das análises de associação do gene NR1I2, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle(55)	Retratamento(73)	OR (95% CI)	P-Valor
rs3841391	Codominante	D/D	25 (45,5%)	29 (39,7%)	*	0,84
		D/I	23 (41,8%)	33 (45,2%)	1,22 (0,56-2,64)	
		I/I	7 (12,7%)	11 (15,1%)	1,28 (0,43-3,88)	
	Dominante	D/D	25 (45,5%)	29 (39,7%)	*	0,56
		D/I-I/I	30 (54,5%)	44 (60,3%)	1,24 (0,60-2,54)	
	Recessivo	D/D-D/I	48 (87,3%)	62 (84,9%)	*	0,77
		I/I	7 (12,7%)	11 (15,1%)	1,17 (0,41-3,30)	
	Superdominante	D/D-I/I	32 (58,2%)	40 (54,8%)	*	0,71
		D/I	23 (41,8%)	33 (45,2%)	1,15 (0,56-2,38)	
	Aditivo	---	---	---	1,16 (0,69-1,93)	0,58
rs12721613	---	C/C	53 (96,4%)	70 (95,9%)	*	0,99
		C/T	2 (3,6%)	3 (4,1%)	1,02 (0,15-6,80)	
rs116598923	---	C/C	52 (94,5%)	68 (93,2%)	*	0,71
		C/T	3 (5,5%)	5 (6,8%)	1,33 (0,30-5,94)	
rs1464603	codominante	A/A	23 (41,8%)	30 (41,1%)	*	0,97
		G/A	20 (36,4%)	26 (35,6%)	0,94 (0,41-2,12)	
		G/G	12 (21,8%)	17 (23,3%)	0,89 (0,32-2,45)	
	Dominante	A/A	23 (41,8%)	30 (41,1%)	*	0,83
		G/A-G/G	32 (58,2%)	43 (58,9%)	0,92 (0,44-1,94)	
	Recessivo	A/A-G/A	43 (78,2%)	56 (76,7%)	*	0,86
		G/G	12 (21,8%)	17 (23,3%)	0,92 (0,36-2,32)	
	superdominante	A/A-G/G	35 (63,6%)	47 (64,4%)	*	0,94
		G/A	20 (36,4%)	26 (35,6%)	0,97 (0,46-2,05)	
	Aditivo	---	---	---	0,94 (0,58-1,54)	0,81
rs1464602	codominante	A/A	24 (43,6%)	33 (45,2%)	*	0,63
		G/A	20 (36,4%)	28 (38,4%)	0,95 (0,43-2,12)	
		G/G	11 (20%)	12 (16,4%)	0,60 (0,21-1,76)	
	Dominante	A/A	24 (43,6%)	33 (45,2%)	*	0,64
		G/A-G/G	31 (56,4%)	40 (54,8%)	0,84 (0,40-1,76)	
	Recessivo	A/A-G/A	44 (80%)	61 (83,6%)	*	0,34
		G/G	11 (20%)	12 (16,4%)	0,62 (0,23-1,66)	
	superdominante	A/A-G/G	35 (63,6%)	45 (61,6%)	*	0,8
		G/A	20 (36,4%)	28 (38,4%)	1,10 (0,52-2,30)	
	Aditivo	---	---	---	0,81 (0,49-1,35)	0,41
rs80320762	---	G/G	53 (96,4%)	70 (95,9%)	*	0,99
		G/A	2 (3,6%)	3 (4,1%)	1,02 (0,15-6,80)	
rs6785049	codominante	G/G	17 (30,9%)	23 (31,5%)	*	0,95
		G/A	21	27 (37%)	1,11 (0,45-	

			(38,2%)		2,75)	
	Dominante	A/A	17 (30,9%)	23 (31,5%)	1,17 (0,45-3,00)	0,76
		G/G	17 (30,9%)	23 (31,5%)	*	
		G/A-A/A	38 (69,1%)	50 (68,5%)	1,14 (0,50-2,56)	
	Recessivo	G/G-G/A	38 (69,1%)	50 (68,5%)	*	0,82
		A/A	17 (30,9%)	23 (31,5%)	1,10 (0,50-2,42)	
	superdominante	G/G-A/A	34 (61,8%)	46 (63%)	*	0,95
		G/A	21 (38,2%)	27 (37%)	1,02 (0,48-2,18)	
	Aditivo	---	---	---	1,08 (0,67-1,73)	0,75
rs11929668	codominante	C/C	40 (72,7%)	60 (82,2%)	*	0,1
		C/G	15 (27,3%)	11 (15,1%)	0,51 (0,21-1,24)	
		G/G	0 (0%)	2 (2,7%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	C/C	40 (72,7%)	60 (82,2%)	*	0,25
		C/G-G/G	15 (27,3%)	13 (17,8%)	0,60 (0,26-1,43)	
	Recessivo	C/C-C/G	55 (100%)	71 (97,3%)	*	0,13
		G/G	0 (0%)	2 (2,7%)	NA (0,00-NA)	
	superdominante	C/C-G/G	40 (72,7%)	62 (84,9%)	*	0,12
		C/G	15 (27,3%)	11 (15,1%)	0,49 (0,20-1,20)	
	Aditivo	---	---	---	0,76 (0,35-1,64)	0,49

*categoria referência

Tabela 12 - Resultados das análises de associação do gene SLCO1B1, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle (55)	Retratamento (73)	OR (95% CI)	P-Valor
rs2306283	codominante	G/G	21 (38,2%)	21 (28,8%)	*	0,35
		A/G	23 (41,8%)	36 (49,3%)	1,73 (0,75-3,98)	
		A/A	11 (20%)	16 (21,9%)	1,89 (0,67-5,30)	
	dominante	G/G	21 (38,2%)	21 (28,8%)	*	0,15
		A/G-A/A	34 (61,8%)	52 (71,2%)	1,77 (0,81-3,89)	
	recessivo	G/G-A/G	44 (80%)	57 (78,1%)	*	0,52
		A/A	11 (20%)	16 (21,9%)	1,34 (0,55-3,27)	
	superdominante	G/G-A/A	32 (58,2%)	37 (50,7%)	*	0,43
		A/G	23 (41,8%)	36 (49,3%)	1,33 (0,65-2,73)	
	aditivo	---	---	---	1,41 (0,84-2,35)	0,19
rs11045819	codominante	C/C	41 (74,5%)	54 (74%)	*	0,66
		C/A	12 (21,8%)	18 (24,7%)	1,18 (0,50-2,80)	
		A/A	2 (3,6%)	1 (1,4%)	0,39 (0,03-4,51)	
	dominante	C/C	41 (74,5%)	54 (74%)	*	0,88
		C/A-A/A	14 (25,4%)	19 (26%)	1,07 (0,47-2,44)	
	recessivo	C/C-C/A	53 (96,4%)	72 (98,6%)	*	0,41

		A/A	2 (3,6%)	1 (1,4%)	0,37 (0,03-4,27)	
	superdominante	C/C-A/A	43 (78,2%)	55 (75,3%)	*	0,64
		C/A	12 (21,8%)	18 (24,7%)	1,22 (0,52-2,88)	
	aditivo	---	---	---	0,96 (0,47-1,96)	0,9
rs34671512	---	A/A	48 (87,3%)	66 (90,4%)	*	0,81
		A/C	7 (12,7%)	7 (9,6%)	0,87 (0,28-2,70)	
rs4149036	codominante	C/C	32 (58,2%)	40 (54,8%)	*	0,93
		C/A	17 (30,9%)	25 (34,2%)	1,12 (0,51-2,46)	
		A/A	6 (10,9%)	8 (11%)	0,90 (0,25-3,19)	
	dominante	C/C	32 (58,2%)	40 (54,8%)	*	0,86
		C/A-A/A	23 (41,8%)	33 (45,2%)	1,07 (0,52-2,21)	
	recessivo	C/C-C/A	49 (89,1%)	65 (89%)	*	0,81
		A/A	6 (10,9%)	8 (11%)	0,86 (0,25-2,96)	
	superdominante	C/C-A/A	38 (69,1%)	48 (65,8%)	*	0,74
		C/A	17 (30,9%)	25 (34,2%)	1,14 (0,53-2,44)	
	aditivo	---	---	---	1,01 (0,58-1,74)	0,98
rs11045818	codominante	G/G	41 (74,5%)	54 (74%)	*	0,66
		G/A	12 (21,8%)	18 (24,7%)	1,18 (0,50-2,80)	
	dominante	A/A	2 (3,6%)	1 (1,4%)	0,39 (0,03-4,51)	0,88
		G/G	41 (74,5%)	54 (74%)	*	
		G/A-A/A	14 (25,4%)	19 (26%)	1,07 (0,47-2,44)	
	recessivo	G/G-G/A	53 (96,4%)	72 (98,6%)	*	0,41
		A/A	2 (3,6%)	1 (1,4%)	0,37 (0,03-4,27)	
	superdominante	G/G-A/A	43 (78,2%)	55 (75,3%)	*	0,64
		G/A	12 (21,8%)	18 (24,7%)	1,22 (0,52-2,88)	
	aditivo	---	---	---	0,96 (0,47-1,96)	0,9
rs4149096	codominante	I/I	16 (29,1%)	22 (30,1%)	*	0,5
		I/D	24 (43,6%)	37 (50,7%)	1,05 (0,44-2,46)	
		D/D	15 (27,3%)	14 (19,2%)	0,61 (0,22-1,68)	
	Dominante	I/I	16 (29,1%)	22 (30,1%)	*	0,74
		I/D-D/D	39 (70,9%)	51 (69,9%)	0,87 (0,40-1,93)	
	Recessivo	I/I-I/D	40 (72,7%)	59 (80,8%)	*	0,24
		D/D	15 (27,3%)	14 (19,2%)	0,60 (0,25-1,42)	
	superdominante	I/I-D/D	31 (56,4%)	36 (49,3%)	*	0,49
		I/D	24 (43,6%)	37 (50,7%)	1,29 (0,62-2,69)	
	Aditivo	---	---	---	0,80 (0,48-1,32)	0,37
rs2291075	codominante	C/C	16 (29,1%)	23 (31,5%)	*	0,5
		C/T	24 (43,6%)	36 (49,3%)	1,02 (0,44-2,36)	
		T/T	15 (27,3%)	14 (19,2%)	0,60 (0,22-1,64)	
	dominante	C/C	16 (29,1%)	23 (31,5%)	*	0,69
		C/T-T/T	39 (70,9%)	50 (68,5%)	0,85 (0,39-1,87)	
	recessivo	C/C-C/T	40 (72,7%)	59 (80,8%)	*	0,24
		T/T	15 (27,3%)	14 (19,2%)	0,60 (0,25-1,42)	
	superdominante	C/C-T/T	31 (56,4%)	37 (50,7%)	*	0,54
		C/T	24 (43,6%)	36 (49,3%)	1,26 (0,61-2,60)	
	aditivo	---	---	---	0,79 (0,48-1,30)	0,35
rs2291076	codominante	C/C	29 (52,7%)	38 (52%)	*	0,91

		C/T	21 (38,2%)	28 (38,4%)	1,16 (0,54-2,50)	
		T/T	5 (9,1%)	7 (9,6%)	1,21 (0,34-4,37)	
	Dominante	C/C	29 (52,7%)	38 (52%)	*	0,67
		C/T-T/T	26 (47,3%)	35 (48%)	1,17 (0,57-2,42)	
	Recessivo	C/C-C/T	50 (90,9%)	66 (90,4%)	*	0,84
		T/T	5 (9,1%)	7 (9,6%)	1,13 (0,33-3,89)	
	superdominante	C/C-T/T	34 (61,8%)	45 (61,6%)	*	0,76
		C/T	21 (38,2%)	28 (38,4%)	1,12 (0,54-2,35)	
	Aditivo	---	---	---	1,12 (0,65-1,95)	0,68
		C/C	41 (74,5%)	53 (72,6%)	*	
	Codominante	C/A	12 (21,8%)	19 (26%)	1,28 (0,54-3,00)	0,61
rs12814646		A/A	2 (3,6%)	1 (1,4%)	0,40 (0,03-4,62)	
	Dominante	C/C	41 (74,5%)	53 (72,6%)	*	0,74
		C/A-A/A	14 (25,4%)	20 (27,4%)	1,15 (0,51-2,61)	
	Recessivo	C/C-C/A	53 (96,4%)	72 (98,6%)	*	0,41
		A/A	2 (3,6%)	1 (1,4%)	0,37 (0,03-4,27)	
	superdominante	C/C-A/A	43 (78,2%)	54 (74%)	*	0,52
		C/A	12 (21,8%)	19 (26%)	1,32 (0,56-3,09)	
	Aditivo	---	---	---	1,01 (0,50-2,08)	0,97

*categoria referência

Tabela 13 - Resultados das análises de associação do gene SLCO1B3, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle (55)	Retratamento (73)	OR (95% CI)	P-Valor
		A/A	30 (54,5%)	40 (54,8%)	*	
	codominante	G/A	23 (41,8%)	23 (31,5%)	0,68 (0,31-1,49)	0,092
		G/G	2 (3,6%)	10 (13,7%)	3,47 (0,69-17,37)	
	dominante	A/A	30 (54,5%)	40 (54,8%)	*	0,8
rs7311358		G/A-G/G	25 (45,5%)	33 (45,2%)	0,91 (0,43-1,91)	
	recessivo	A/A-G/A	53 (96,4%)	63 (86,3%)	*	0,05
		G/G	2 (3,6%)	10 (13,7%)	4,07 (0,84-19,69)	
	superdominante	A/A-G/G	32 (58,2%)	50 (68,5%)	*	0,16
		G/A	23 (41,8%)	23 (31,5%)	0,58 (0,27-1,24)	
	Aditivo	---	---	---	1,20 (0,69-2,11)	0,51
		G/G	43 (78,2%)	54 (74%)	*	
	codominante	G/C	10 (18,2%)	17 (23,3%)	1,30 (0,52-3,26)	0,85
		C/C	2 (3,6%)	2 (2,7%)	0,99 (0,13-7,47)	
	dominante	G/G	43 (78,2%)	54 (74%)	*	0,61
rs60140950		G/C-C/C	12 (21,8%)	19 (26%)	1,25 (0,53-2,96)	
	recessivo	G/G-G/C	53 (96,4%)	71 (97,3%)	*	0,95
		C/C	2 (3,6%)	2 (2,7%)	0,94 (0,12-7,03)	
	superdominante	G/G-C/C	45 (81,8%)	56 (76,7%)	*	0,57
		G/C	10 (18,2%)	17 (23,3%)	1,30 (0,52-3,25)	
	Aditivo	---	---	---	1,15 (0,57-2,35)	0,69
		I/I	54 (98,2%)	70 (95,9%)	*	
rs527574443	codominante	I/D	1 (1,8%)	2 (2,7%)	1,60 (0,14-18,46)	0,52
		D/D	0 (0%)	1 (1,4%)	NA (0,00-NA)	

	dominante	I/I	54 (98,2%)	70 (95,9%)	*	0,43
		I/D-D/D	1 (1,8%)	3 (4,1%)	2,41 (0,24-24,20)	
	recessivo	I/I-I/D	55 (100%)	72 (98,6%)	*	0,28
		D/D	0 (0%)	1 (1,4%)	NA (0,00-NA)	
	superdominante	I/I-D/D	54 (98,2%)	71 (97,3%)	*	0,71
		I/D	1 (1,8%)	2 (2,7%)	1,57 (0,14-18,02)	
	Aditivo	---	---	---	2,40 (0,33-17,68)	0,33
rs4149115	codominante	G/G	29 (52,7%)	40 (54,8%)	*	0,53
		A/G	21 (38,2%)	23 (31,5%)	0,72 (0,32-1,61)	
		A/A	5 (9,1%)	10 (13,7%)	1,38 (0,42-4,57)	
	dominante	G/G	29 (52,7%)	40 (54,8%)	*	0,67
		A/G-A/A	26 (47,3%)	33 (45,2%)	0,85 (0,41-1,78)	
	recessivo	G/G-A/G	50 (90,9%)	63 (86,3%)	*	0,44
		A/A	5 (9,1%)	10 (13,7%)	1,57 (0,50-4,98)	
	superdominante	G/G-A/A	34 (61,8%)	50 (68,5%)	*	0,33
		A/G	21 (38,2%)	23 (31,5%)	0,68 (0,31-1,47)	
	aditivo	---	---	---	1,02 (0,60-1,72)	0,95
rs4149116	codominante	C/C	29 (52,7%)	40 (54,8%)	*	0,53
		T/C	21 (38,2%)	23 (31,5%)	0,72 (0,32-1,61)	
		T/T	5 (9,1%)	10 (13,7%)	1,38 (0,42-4,57)	
	dominante	C/C	29 (52,7%)	40 (54,8%)	*	0,67
		T/C-T/T	26 (47,3%)	33 (45,2%)	0,85 (0,41-1,78)	
	recessivo	C/C-T/C	50 (90,9%)	63 (86,3%)	*	0,44
		T/T	5 (9,1%)	10 (13,7%)	1,57 (0,50-4,98)	
	superdominante	C/C-T/T	34 (61,8%)	50 (68,5%)	*	0,33
		T/C	21 (38,2%)	23 (31,5%)	0,68 (0,31-1,47)	
	aditivo	---	---	---	1,02 (0,60-1,72)	0,95
rs3764008	codominante	G/G	27 (49,1%)	36 (49,3%)	*	0,18
		C/G	21 (38,2%)	20 (27,4%)	0,65 (0,28-1,50)	
		C/C	7 (12,7%)	17 (23,3%)	1,80 (0,65-5,03)	
	dominante	G/G	27 (49,1%)	36 (49,3%)	*	0,91
		C/G-C/C	28 (50,9%)	37 (50,7%)	0,96 (0,46-1,99)	
	recessivo	G/G-C/G	48 (87,3%)	56 (76,7%)	*	0,12
		C/C	7 (12,7%)	17 (23,3%)	2,13 (0,80-5,63)	
	superdominante	G/G-C/C	34 (61,8%)	53 (72,6%)	*	0,14
		C/G	21 (38,2%)	20 (27,4%)	0,55 (0,25-1,23)	
	aditivo	---	---	---	1,19 (0,74-1,90)	0,47
rs7306033	codominante	A/A	41 (74,5%)	56 (76,7%)	*	0,85
		A/G	12 (21,8%)	15 (20,6%)	0,77 (0,31-1,92)	
		G/G	2 (3,6%)	2 (2,7%)	0,89 (0,12-6,76)	
	dominante	A/A	41 (74,5%)	56 (76,7%)	*	0,59
		A/G-G/G	14 (25,4%)	17 (23,3%)	0,79 (0,34-1,85)	
	recessivo	A/A-A/G	53 (96,4%)	71 (97,3%)	*	0,95
		G/G	2 (3,6%)	2 (2,7%)	0,94 (0,12-7,03)	
	superdominante	A/A-G/G	43 (78,2%)	58 (79,5%)	*	0,58
		A/G	12 (21,8%)	15 (20,6%)	0,78 (0,31-1,92)	
	aditivo	---	---	---	0,84 (0,42-1,71)	0,64
rs74067337	---	C/C	54 (98,2%)	69 (94,5%)	*	0,44

		C/T	1 (1,8%)	4 (5,5%)	2,46 (0,22-27,24)	
rs1036261	codominante	G/G	30 (54,5%)	40 (54,8%)	*	0,42
		A/G	21 (38,2%)	23 (31,5%)	0,74 (0,33-1,66)	
		A/A	4 (7,3%)	10 (13,7%)	1,73 (0,48-6,20)	
	dominante	G/G	30 (54,5%)	40 (54,8%)	*	0,8
		A/G-A/A	25 (45,5%)	33 (45,2%)	0,91 (0,43-1,91)	
	recessivo	G/G-A/G	51 (92,7%)	63 (86,3%)	*	0,28
		A/A	4 (7,3%)	10 (13,7%)	1,95 (0,57-6,69)	
	superdominante	G/G-A/A	34 (61,8%)	50 (68,5%)	*	0,33
		A/G	21 (38,2%)	23 (31,5%)	0,68 (0,31-1,47)	
	Aditivo	---	---	---	1,09 (0,64-1,87)	0,75
rs16923270	---	T/T	48 (87,3%)	64 (87,7%)	*	0,87
		T/G	7 (12,7%)	9 (12,3%)	1,10 (0,36-3,33)	
rs80224189	---	T/T	55 (100%)	70 (95,9%)	*	0,13
		T/C	0 (0%)	3 (4,1%)	NA (0,00-NA)	
rs3829311	codominante	C/C	25 (45,5%)	33 (45,2%)	*	1
		T/C	22 (40%)	29 (39,7%)	0,99 (0,45-2,18)	
		T/T	8 (14,6%)	11 (15,1%)	0,97 (0,33-2,84)	
	dominante	C/C	25 (45,5%)	33 (45,2%)	*	0,97
		T/C-T/T	30 (54,5%)	40 (54,8%)	0,98 (0,48-2,04)	
	recessivo	C/C-T/C	47 (85,5%)	62 (84,9%)	*	0,97
		T/T	8 (14,6%)	11 (15,1%)	0,98 (0,36-2,68)	
	superdominante	C/C-T/T	33 (60%)	44 (60,3%)	*	0,99
		T/C	22 (40%)	29 (39,7%)	1,00 (0,47-2,09)	
	Aditivo	---	---	---	0,99 (0,60-1,63)	0,96
rs4149135	codominante	A/A	28 (50,9%)	39 (53,4%)	*	0,91
		G/A	18 (32,7%)	23 (31,5%)	0,87 (0,38-1,98)	
		G/G	9 (16,4%)	11 (15,1%)	0,83 (0,30-2,30)	
	dominante	A/A	28 (50,9%)	39 (53,4%)	*	0,67
		G/A-G/G	27 (49,1%)	34 (46,6%)	0,85 (0,41-1,77)	
	recessivo	A/A-G/A	46 (83,6%)	62 (84,9%)	*	0,79
		G/G	9 (16,4%)	11 (15,1%)	0,87 (0,33-2,32)	
	superdominante	A/A-G/G	37 (67,3%)	50 (68,5%)	*	0,81
		G/A	18 (32,7%)	23 (31,5%)	0,91 (0,41-2,00)	
	Aditivo	---	---	---	0,90 (0,56-1,46)	0,67
rs4149136	---	G/G	49 (89,1%)	64 (87,7%)	*	0,59
		G/A	6 (10,9%)	9 (12,3%)	1,37 (0,44-4,30)	
rs4149137	codominante	C/C	16 (29,1%)	19 (26%)	*	0,93
		C/T	25 (45,5%)	37 (50,7%)	1,18 (0,50-2,78)	
		T/T	14 (25,4%)	17 (23,3%)	1,13 (0,42-3,06)	
	dominante	C/C	16 (29,1%)	19 (26%)	*	0,71
		C/T-T/T	39 (70,9%)	54 (74%)	1,16 (0,52-2,59)	
	recessivo	C/C-C/T	41 (74,5%)	56 (76,7%)	*	0,96
		T/T	14 (25,4%)	17 (23,3%)	1,02 (0,44-2,36)	
	superdominante	C/C-T/T	30 (54,5%)	36 (49,3%)	*	0,77
		C/T	25 (45,5%)	37 (50,7%)	1,12 (0,54-2,30)	
	Aditivo	---	---	---	1,07 (0,65-1,76)	0,8

rs4149139	---	A/A	51 (92,7%)	66 (90,4%)	*	0,41
		A/T	4 (7,3%)	7 (9,6%)	1,77 (0,44-7,03)	
rs4149144	codominante	A/A	43 (78,2%)	60 (82,2%)	*	0,42
		A/T	11 (20%)	13 (17,8%)	0,88 (0,35-2,25)	
		T/T	1 (1,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	dominante	A/A	43 (78,2%)	60 (82,2%)	*	0,63
		A/T-T/T	12 (21,8%)	13 (17,8%)	0,80 (0,32-1,99)	
	recessivo	A/A-A/T	54 (98,2%)	73 (100%)	*	0,19
		T/T	1 (1,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	superdominante	A/A-T/T	44 (80%)	60 (82,2%)	*	0,82
		A/T	11 (20%)	13 (17,8%)	0,90 (0,35-2,28)	
	Aditivo	---	---	---	0,74 (0,31-1,73)	0,48
rs4149151	---	G/G	52 (94,5%)	72 (98,6%)	*	0,11
		G/T	3 (5,5%)	1 (1,4%)	0,16 (0,01-2,00)	
rs4149153	codominante	T/T	31 (56,4%)	35 (48%)	*	0,53
		C/T	18 (32,7%)	31 (42,5%)	1,53 (0,71-3,30)	
		C/C	6 (10,9%)	7 (9,6%)	0,98 (0,28-3,39)	
	dominante	T/T	31 (56,4%)	35 (48%)	*	0,36
		C/T-C/C	24 (43,6%)	38 (52%)	1,39 (0,68-2,86)	
	recessivo	T/T-C/T	49 (89,1%)	66 (90,4%)	*	0,75
		C/C	6 (10,9%)	7 (9,6%)	0,82 (0,25-2,72)	
	superdominante	T/T-C/C	37 (67,3%)	42 (57,5%)	*	0,26
		C/T	18 (32,7%)	31 (42,5%)	1,53 (0,73-3,22)	
	Aditivo	---	---	---	1,16 (0,67-2,00)	0,59
rs3764006	codominante	A/A	33 (60%)	35 (48%)	*	0,43
		G/A	18 (32,7%)	29 (39,7%)	1,49 (0,68-3,25)	
		G/G	4 (7,3%)	9 (12,3%)	2,06 (0,54-7,92)	
	Dominante	A/A	33 (60%)	35 (48%)	*	0,22
		G/A-G/G	22 (40%)	38 (52%)	1,58 (0,75-3,32)	
	Recessivo	A/A-G/A	51 (92,7%)	64 (87,7%)	*	0,41
		G/G	4 (7,3%)	9 (12,3%)	1,71 (0,47-6,22)	
	superdominante	A/A-G/G	37 (67,3%)	44 (60,3%)	*	0,46
		G/A	18 (32,7%)	29 (39,7%)	1,32 (0,63-2,80)	
	Aditivo	---	---	---	1,46 (0,82-2,59)	0,19

*categoria referência

Tabela 14 - Resultados das análises de associação do gene NAT2, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle (55)	Retratamento (73)	OR (95% CI)	P-Valor
rs1801280	Codominante	T/T	19 (34,5%)	28 (38,4%)	*	0,91
		T/C	28 (50,9%)	34 (46,6%)	0,90 (0,40-1,99)	
		C/C	8 (14,6%)	11 (15,1%)	1,11 (0,37-3,37)	
	Dominante	T/T	19 (34,5%)	28 (38,4%)	*	0,88
		T/C-C/C	36 (65,5%)	45 (61,6%)	0,94 (0,44-2,01)	
	Recessivo	T/T-T/C	47 (85,5%)	62 (84,9%)	*	0,74
		C/C	8 (14,6%)	11 (15,1%)	1,19 (0,43-3,24)	
	Superdominante	T/T-C/C	27 (49,1%)	39 (53,4%)	*	0,7
		T/C	28 (50,9%)	34 (46,6%)	0,87 (0,42-1,79)	
	Aditivo	---	---	---	1,02 (0,60-1,73)	0,94
rs1799930	Codominante	G/G	32 (58,2%)	40 (54,8%)	*	0,93
		G/A	20 (36,4%)	29 (39,7%)	1,14 (0,54-2,42)	
		A/A	3 (5,5%)	4 (5,5%)	1,19 (0,24-6,00)	
	Dominante	G/G	32 (58,2%)	40 (54,8%)	*	0,7
		G/A-A/A	23 (41,8%)	33 (45,2%)	1,15 (0,56-2,37)	
	Recessivo	G/G-G/A	52 (94,5%)	69 (94,5%)	*	0,88
		A/A	3 (5,5%)	4 (5,5%)	1,13 (0,23-5,53)	
	Superdominante	G/G-A/A	35 (63,6%)	44 (60,3%)	*	0,75
		G/A	20 (36,4%)	29 (39,7%)	1,13 (0,54-2,36)	
	Aditivo	---	---	---	1,12 (0,61-2,04)	0,71

*categoria referência

Tabela 15 - Resultados das análises de associação do gene NAT2, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle (55)	Retratamento (73)	OR (95% CI)	P-Valor
rs1041983	Codominante	C/C	28 (50,9%)	40 (54,8%)	*	0,78
		C/T	21 (38,2%)	25 (34,2%)	0,76 (0,35-1,66)	
		T/T	6 (10,9%)	8 (11%)	0,83 (0,25-2,74)	
	Dominante	C/C	28 (50,9%)	40 (54,8%)	*	0,5
		C/T-T/T	27 (49,1%)	33 (45,2%)	0,78 (0,38-1,60)	
	Recessivo	C/C-C/T	49 (89,1%)	65 (89%)	*	0,9
		T/T	6 (10,9%)	8 (11%)	0,93 (0,29-2,93)	
	Superdominante	C/C-T/T	34 (61,8%)	48 (65,8%)	*	0,53
		C/T	21 (38,2%)	25 (34,2%)	0,79 (0,37-1,67)	
	Aditivo	---	---	---	0,86 (0,51-1,46)	0,58
rs1799929	Codominante	C/C	19 (34,5%)	33 (45,2%)	*	0,62
		C/T	28 (50,9%)	30 (41,1%)	0,68 (0,31-1,49)	
		T/T	8 (14,6%)	10 (13,7%)	0,85 (0,28-2,60)	
	Dominante	C/C	19 (34,5%)	33 (45,2%)	*	0,38
		C/T-T/T	36 (65,5%)	40 (54,8%)	0,72 (0,34-1,51)	
	Recessivo	C/C-C/T	47 (85,5%)	63 (86,3%)	*	0,91
	Superdominante	T/T	8 (14,6%)	10 (13,7%)	1,06 (0,38-2,95)	0,35
		C/C-T/T	27 (49,1%)	43 (58,9%)	*	
		C/T	28 (50,9%)	30 (41,1%)	0,71 (0,35-1,46)	
	Aditivo	---	---	---	0,86 (0,51-1,45)	0,57

*categoria referência

Tabela 16 - Resultados das análises de associação do gene AADAC, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle (55)	Retratamento (73)	OR (95% CI)	P-Valor
rs1803155	Codominante	A/A	38 (69,1%)	43 (58,9%)	*	0,39
		G/A	13 (23,6%)	25 (34,2%)	1,75 (0,77-3,96)	
		G/G	4 (7,3%)	5 (6,8%)	1,34 (0,32-5,65)	
	Dominante	A/A	38 (69,1%)	43 (58,9%)	*	0,19
		G/A-G/G	17 (30,9%)	30 (41,1%)	1,66 (0,78-3,54)	
	Recessivo	A/A-G/A	51 (92,7%)	68 (93,2%)	*	0,87
		G/G	4 (7,3%)	5 (6,8%)	1,13 (0,27-4,66)	
	Superdominante	A/A-G/G	42 (76,4%)	48 (65,8%)	*	0,19
		G/A	13 (23,6%)	25 (34,2%)	1,70 (0,76-3,80)	
	Aditivo	---	---	---	1,39 (0,77-2,50)	0,27
rs12491139	Codominante	C/C	45 (81,8%)	52 (71,2%)	*	0,29
		C/A	8 (14,6%)	18 (24,7%)	2,08 (0,81-5,31)	
		A/A	2 (3,6%)	3 (4,1%)	0,95 (0,14-6,54)	
	Dominante	C/C	45 (81,8%)	52 (71,2%)	*	0,16
		C/A-A/A	10 (18,2%)	21 (28,8%)	1,83 (0,77-4,34)	
	Recessivo	C/C-C/A	53 (96,4%)	70 (95,9%)	*	0,87
		A/A	2 (3,6%)	3 (4,1%)	0,85 (0,12-5,81)	
	Superdominante	C/C-A/A	47 (85,5%)	55 (75,3%)	*	0,11
		C/A	8 (14,6%)	18 (24,7%)	2,08 (0,82-5,31)	
	Aditivo	---	---	---	1,48 (0,72-3,04)	0,27

*categoria referência

Tabela 17 - Resultados das análises de associação do gene CES2, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle (55)	Retratamento (73)	OR (95% CI)	P-Valor
rs28382827	---	C/C	53 (96,4%)	73 (100%)	*	0,085
		C/T	2 (3,6%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
rs11568309	---	C/C	54 (98,2%)	70 (95,9%)	*	0,65
		C/T	1 (1,8%)	3 (4,1%)	1,71 (0,16-18,45)	
rs8192925	---	A/A	49 (89,1%)	56 (76,7%)	*	0,075
		A/G	6 (10,9%)	17 (23,3%)	2,46 (0,88-6,88)	

*categoria referência

Tabela 18 - Resultados das análises de associação do gene ABCB1, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle (55)	Retratamento (73)	OR (95% CI)	P-Valor
rs2229109	---	C/C	51 (91,1%)	118 (92,9%)	*	0,63
		C/T	5 (8,9%)	9 (7,1%)	0,75 (0,24-2,37)	
rs17064	Codominante	T/T	53 (94,6%)	112 (88,2%)	*	0,22
		T/A	3 (5,4%)	13 (10,2%)	1,98 (0,54-7,26)	
		A/A	0 (0%)	2 (1,6%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	T/T	53 (94,6%)	112 (88,2%)	*	0,16
		T/A-A/A	3 (5,4%)	15 (11,8%)	2,36 (0,65-8,54)	
	Recessivo	T/T-T/A	56 (100%)	125 (98,4%)	*	0,18
		A/A	0 (0%)	2 (1,6%)	NA (0,00-NA)	
	Superdominante	T/T-A/A	53 (94,6%)	114 (89,8%)	*	0,29
		T/A	3 (5,4%)	13 (10,2%)	1,95 (0,53-7,15)	
	Aditivo	---	---	---	2,36 (0,72-7,76)	0,11
rs2235052	---	I/I	53 (94,6%)	119 (93,7%)	*	0,77
		I/D	3 (5,4%)	8 (6,3%)	1,22 (0,31-4,82)	
rs2235048	Codominante	A/A	16 (28,6%)	48 (37,8%)	*	0,24
		G/A	27 (48,2%)	61 (48%)	0,75 (0,36-1,55)	
		G/G	13 (23,2%)	18 (14,2%)	0,45 (0,18-1,13)	
	Dominante	A/A	16 (28,6%)	48 (37,8%)	*	0,22
		G/A-G/G	40 (71,4%)	79 (62,2%)	0,65 (0,33-1,30)	
	Recessivo	A/A-G/A	43 (76,8%)	109 (85,8%)	*	0,13
		G/G	13 (23,2%)	18 (14,2%)	0,54 (0,24-1,19)	
	Superdominante	A/A-G/G	29 (51,8%)	66 (52%)	*	0,99
		G/A	27 (48,2%)	61 (48%)	1,00 (0,53-1,87)	
	Aditivo	---	---	---	0,68 (0,43-1,07)	0,097
rs1045642	Codominante	G/G	19 (33,9%)	50 (39,4%)	*	0,77
		A/G	29 (51,8%)	59 (46,5%)	0,77 (0,39-1,55)	
		A/A	8 (14,3%)	18 (14,2%)	0,85 (0,32-2,28)	
	Dominante	G/G	19 (33,9%)	50 (39,4%)	*	0,48
		A/G-A/A	37 (66,1%)	77 (60,6%)	0,79 (0,41-1,53)	

	Recessivo	G/G-A/G	48 (85,7%)	109 (85,8%)	*	0,97
		A/A	8 (14,3%)	18 (14,2%)	0,98 (0,40-2,42)	
	Superdominante	G/G-A/A	27 (48,2%)	68 (53,5%)	*	0,51
		A/G	29 (51,8%)	59 (46,5%)	0,81 (0,43-1,52)	
	Aditivo	---	---	---	0,88 (0,56-1,40)	0,6
rs2229107	---	A/A	53 (94,6%)	121 (96%)	*	0,79
		A/T	3 (5,4%)	5 (4%)	0,81 (0,18-3,61)	

*categoria referência

Tabela 19 - Resultados das análises de associação do gene ABCB1, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle (55)	Retratamento (73)	OR (95% CI)	P-Valor
rs2235067	Codominante	C/C	43 (76,8%)	85 (66,9%)	*	0,25
		C/T	13 (23,2%)	40 (31,5%)	1,55 (0,75-3,21)	
		T/T	0 (0%)	2 (1,6%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	C/C	43 (76,8%)	85 (66,9%)	*	0,18
		C/T-T/T	13 (23,2%)	42 (33,1%)	1,62 (0,79-3,35)	
	Recessivo	C/C-C/T	56 (100%)	125 (98,4%)	*	0,24
		T/T	0 (0%)	2 (1,6%)	NA (0,00-NA)	
	Superdominante	C/C-T/T	43 (76,8%)	87 (68,5%)	*	0,25
		C/T	13 (23,2%)	40 (31,5%)	1,52 (0,73-3,14)	
	Aditivo	---	---	---	1,66 (0,83-3,35)	0,14
rs2032583	Codominante	A/A	43 (76,8%)	82 (64,6%)	*	0,12
		A/G	13 (23,2%)	42 (33,1%)	1,73 (0,84-3,57)	
		G/G	0 (0%)	3 (2,4%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	A/A	43 (76,8%)	82 (64,6%)	*	0,089
		A/G-G/G	13 (23,2%)	45 (35,4%)	1,84 (0,90-3,79)	
	Recessivo	A/A-A/G	56 (100%)	124 (97,6%)	*	0,15
		G/G	0 (0%)	3 (2,4%)	NA (0,00-NA)	
	Superdominante	A/A-G/G	43 (76,8%)	85 (66,9%)	*	0,16
		A/G	13 (23,2%)	42 (33,1%)	1,67 (0,81-3,46)	
	Aditivo	---	---	---	1,88 (0,94-3,76)	0,062
rs2235042	---	G/G	53 (94,6%)	120 (94,5%)	*	0,92
		G/T	3 (5,4%)	7 (5,5%)	1,07 (0,27-4,34)	
rs2235041	---	G/G	53 (94,6%)	120 (94,5%)	*	0,92
		G/A	3 (5,4%)	7 (5,5%)	1,07 (0,27-4,34)	
rs2235040	Codominante	C/C	42 (75%)	84 (66,1%)	*	0,22
		C/T	14 (25%)	40 (31,5%)	1,43 (0,70-2,92)	
		T/T	0 (0%)	3 (2,4%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	C/C	42 (75%)	84 (66,1%)	*	0,23
		C/T-T/T	14 (25%)	43 (33,9%)	1,53 (0,75-3,11)	
	Recessivo	C/C-C/T	56 (100%)	124 (97,6%)	*	0,15
		T/T	0 (0%)	3 (2,4%)	NA (0,00-NA)	
	Superdominante	C/C-T/T	42 (75%)	87 (68,5%)	*	0,36
		C/T	14 (25%)	40 (31,5%)	1,39 (0,68-2,83)	
	Aditivo	---	---	---	1,59 (0,81-3,13)	0,16

rs2032588	Codominante	G/G	51 (91,1%)	112 (88,2%)	*	0,18
		G/A	4 (7,1%)	15 (11,8%)	1,73 (0,55-5,50)	
		A/A	1 (1,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	Dominante	G/G	51 (91,1%)	112 (88,2%)	*	0,55
		G/A-A/A	5 (8,9%)	15 (11,8%)	1,37 (0,47-4,00)	
	Recessivo	G/G-G/A	55 (98,2%)	127 (100%)	*	0,11
		A/A	1 (1,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	Superdominante	G/G-A/A	52 (92,9%)	112 (88,2%)	*	0,31
		G/A	4 (7,1%)	15 (11,8%)	1,76 (0,56-5,60)	
	Aditivo	---	---	---	1,10 (0,42-2,88)	0,84
rs2235023	Codominante	C/C	50 (89,3%)	109 (85,8%)	*	0,16
		C/T	5 (8,9%)	18 (14,2%)	1,74 (0,61-4,99)	
		T/T	1 (1,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	Dominante	C/C	50 (89,3%)	109 (85,8%)	*	0,47
		C/T-T/T	6 (10,7%)	18 (14,2%)	1,43 (0,53-3,84)	
	Recessivo	C/C-C/T	55 (98,2%)	127 (100%)	*	0,11
		T/T	1 (1,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	Superdominante	C/C-T/T	51 (91,1%)	109 (85,8%)	*	0,27
		C/T	5 (8,9%)	18 (14,2%)	1,77 (0,62-5,06)	
	Aditivo	---	---	---	1,18 (0,48-2,91)	0,72
rs2235015	Codominante	C/C	34 (60,7%)	71 (55,9%)	*	0,48
		C/A	21 (37,5%)	49 (38,6%)	1,11 (0,58-2,14)	
		A/A	1 (1,8%)	7 (5,5%)	3,17 (0,37-26,96)	
	Dominante	C/C	34 (60,7%)	71 (55,9%)	*	0,57
		C/A-A/A	22 (39,3%)	56 (44,1%)	1,21 (0,63-2,29)	
	Recessivo	C/C-C/A	55 (98,2%)	120 (94,5%)	*	0,25
		A/A	1 (1,8%)	7 (5,5%)	3,04 (0,36-25,45)	
	Superdominante	C/C-A/A	35 (62,5%)	78 (61,4%)	*	0,89
		C/A	21 (37,5%)	49 (38,6%)	1,04 (0,55-2,00)	
	Aditivo	---	---	---	1,28 (0,73-2,24)	0,38
rs2214103	Codominante	C/C	52 (94,5%)	116 (91,3%)	*	0,58
		C/G	3 (5,5%)	10 (7,9%)	1,56 (0,41-5,93)	
		G/G	0 (0%)	1 (0,8%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	C/C	52 (94,5%)	116 (91,3%)	*	0,42
		C/G-G/G	3 (5,5%)	11 (8,7%)	1,70 (0,45-6,37)	
	Recessivo	C/C-C/G	55 (100%)	126 (99,2%)	*	0,42
		G/G	0 (0%)	1 (0,8%)	NA (0,00-NA)	
	Superdominante	C/C-G/G	52 (94,5%)	117 (92,1%)	*	0,51
		C/G	3 (5,5%)	10 (7,9%)	1,55 (0,41-5,89)	
	Aditivo	---	---	---	1,74 (0,49-6,11)	0,36
rs9282564	Dominante	T/T	50 (89,3%)	113 (89%)	*	0,88
		T/C	6 (10,7%)	14 (11%)	1,08 (0,39-2,99)	

*categoria referência

Tabela 20 - Resultados das análises de associação do gene CIAO2B, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle (55)	Retratamento (73)	OR (95% CI)	P-Valor
rs11863141	Dominante	G/G	54 (98,2%)	71 (97,3%)	*	0,77
		G/A	1 (1,8%)	2 (2,7%)	1,44 (0,12-17,54)	
rs2303218	Dominante	T/T	53 (96,4%)	72 (98,6%)	*	0,45
		T/C	2 (3,6%)	1 (1,4%)	0,39 (0,03-5,08)	

*categoria referência

Tabela 21 - Resultados das análises de associação do gene CYP3A4, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle (55)	Retratamento (73)	OR (95% CI)	P-Valor
rs12721623	Codominante	A/A	54 (98,2%)	65 (89%)	*	0,072
		A/C	1 (1,8%)	7 (9,6%)	6,30 (0,74-53,63)	
		C/C	0 (0%)	1 (1,4%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	A/A	54 (98,2%)	65 (89%)	*	0,025
		A/C-C/C	1 (1,8%)	8 (11%)	7,18 (0,86-59,98)	
	Recessivo	A/A-A/C	55 (100%)	72 (98,6%)	*	0,28
		C/C	0 (0%)	1 (1,4%)	NA (0,00-NA)	
	Overdominante	A/A-C/C	54 (98,2%)	66 (90,4%)	*	0,045
		A/C	1 (1,8%)	7 (9,6%)	6,20 (0,73-52,76)	
	Aditivo	---	---	---	6,60 (0,82-52,98)	0,022
rs12721620	Codominante	G/G	50 (87,7%)	106 (82,8%)	*	0,52
		G/A	7 (12,3%)	21 (16,4%)	1,42 (0,56-3,55)	
		A/A	0 (0%)	1 (0,8%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	G/G	50 (87,7%)	106 (82,8%)	*	0,39
		G/A-A/A	7 (12,3%)	22 (17,2%)	1,48 (0,59-3,70)	
	Recessivo	G/G-G/A	57 (100%)	127 (99,2%)	*	0,39
		A/A	0 (0%)	1 (0,8%)	NA (0,00-NA)	
	Overdominante	G/G-A/A	50 (87,7%)	107 (83,6%)	*	0,46
		G/A	7 (12,3%)	21 (16,4%)	1,40 (0,56-3,51)	
	Aditivo	---	---	---	1,52 (0,63-3,68)	0,34

*categoria referência

Tabela 22 - Resultados das análises de associação do gene CYP2A6, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle (55)	Retratamento (73)	OR (95% CI)	P-Valor
rs1801272	Dominante	A/A	53 (96,4%)	70 (95,9%)	*	0,87
		A/T	2 (3,6%)	3 (4,1%)	1,17 (0,18-7,40)	
rs145014075	Dominante	G/G	47 (85,5%)	66 (90,4%)	*	0,44
		G/T	8 (14,6%)	7 (9,6%)	0,65 (0,21-1,97)	
rs373949046	Dominante	G/G	48 (87,3%)	62 (86,1%)	*	0,98
		G/C	7 (12,7%)	10 (13,9%)	0,99 (0,34-2,89)	
rs2002975	Codominante	C/C	49 (89,1%)	64 (87,7%)	*	0,56
		C/G	6 (10,9%)	8 (11%)	1,00 (0,32-3,12)	
		G/G	0 (0%)	1 (1,4%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	C/C	49 (89,1%)	64 (87,7%)	*	0,83
		C/G-G/G	6 (10,9%)	9 (12,3%)	1,13 (0,37-3,44)	
	Recessivo	C/C-C/G	55 (100%)	72 (98,6%)	*	0,28
		G/G	0 (0%)	1 (1,4%)	NA (0,00-NA)	
	Overdominante	C/C-G/G	49 (89,1%)	65 (89%)	*	0,97
		C/G	6 (10,9%)	8 (11%)	0,98 (0,31-3,07)	
	Aditivo	---	---	---	1,24 (0,45-3,46)	0,68
rs56164728	Dominante	T/T	55 (100%)	70 (95,9%)	*	0,086
		T/C	0 (0%)	3 (4,1%)	NA (0,00-NA)	
rs2002976	Codominante	G/G	50 (90,9%)	66 (90,4%)	*	0,55
		G/A	5 (9,1%)	6 (8,2%)	0,87 (0,24-3,13)	
		A/A	0 (0%)	1 (1,4%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	G/G	50 (90,9%)	66 (90,4%)	*	0,96
		G/A-A/A	5 (9,1%)	7 (9,6%)	1,03 (0,30-3,53)	
	Recessivo	G/G-G/A	55 (100%)	72 (98,6%)	*	0,28
		A/A	0 (0%)	1 (1,4%)	NA (0,00-NA)	
	Overdominante	G/G-A/A	50 (90,9%)	67 (91,8%)	*	0,82
		G/A	5 (9,1%)	6 (8,2%)	0,86 (0,24-3,07)	
	Aditivo	---	---	---	1,18 (0,39-3,56)	0,77
rs28399462	Dominante	G/G	52 (94,5%)	66 (90,4%)	*	0,36
		G/A	3 (5,5%)	7 (9,6%)	1,93 (0,45-	

					8,26)	
rs28399461	Dominante	A/A	53 (96,4%)	70 (95,9%)	*	0,86
		A/G	2 (3,6%)	3 (4,1%)	0,84 (0,11-6,12)	
rs8192729	Codominante	C/C	48 (87,3%)	63 (86,3%)	*	0,55
		C/T	7 (12,7%)	9 (12,3%)	0,90 (0,30-2,68)	
		T/T	0 (0%)	1 (1,4%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	C/C	48 (87,3%)	63 (86,3%)	*	0,97
		C/T-T/T	7 (12,7%)	10 (13,7%)	1,02 (0,35-2,95)	
	Recessivo	C/C-C/T	55 (100%)	72 (98,6%)	*	0,28
		T/T	0 (0%)	1 (1,4%)	NA (0,00-NA)	
	Overdominante	C/C-T/T	48 (87,3%)	64 (87,7%)	*	0,83
		C/T	7 (12,7%)	9 (12,3%)	0,89 (0,30-2,65)	
	Aditivo	---	---	---	1,13 (0,42-3,01)	0,81
rs28399453	Dominante	G/G	51 (92,7%)	66 (90,4%)	*	0,8
		G/A	4 (7,3%)	7 (9,6%)	1,19 (0,31-4,48)	
rs28399451	Dominante	G/G	52 (94,5%)	67 (91,8%)	*	0,48
		G/A	3 (5,5%)	6 (8,2%)	1,70 (0,38-7,51)	
rs4079369	Codominante	G/G	48 (87,3%)	63 (86,3%)	*	0,55
		G/C	7 (12,7%)	9 (12,3%)	0,90 (0,30-2,68)	
		C/C	0 (0%)	1 (1,4%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	G/G	48 (87,3%)	63 (86,3%)	*	0,97
		G/C-C/C	7 (12,7%)	10 (13,7%)	1,02 (0,35-2,95)	
	Recessivo	G/G-G/C	55 (100%)	72 (98,6%)	*	0,28
		C/C	0 (0%)	1 (1,4%)	NA (0,00-NA)	
	Overdominante	G/G-C/C	48 (87,3%)	64 (87,7%)	*	0,83
		G/C	7 (12,7%)	9 (12,3%)	0,89 (0,30-2,65)	
	Aditivo	---	---	---	1,13 (0,42-3,01)	0,81

*categoria referência

Tabela 23 - Resultados das análises de associação do gene CYP2C8, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle (55)	Retratamento (73)	OR (95% CI)	P-Valor
rs11572103	Dominante	T/T	51 (92,7%)	69 (94,5%)	*	
		T/A	4 (7,3%)	4 (5,5%)	0,60 (0,14-2,63)	0,5
rs11572080	Codominante	C/C	42 (76,4%)	58 (79,5%)	*	
		C/T	12 (21,8%)	13 (17,8%)	0,93 (0,37-2,32)	0,92
		T/T	1 (1,8%)	2 (2,7%)	1,54 (0,13-17,88)	
	Dominante	C/C	42 (76,4%)	58 (79,5%)	*	
		C/T-T/T	13 (23,6%)	15 (20,6%)	0,98 (0,41-2,35)	0,97
	Recessivo	C/C-C/T	54 (98,2%)	71 (97,3%)	*	
		T/T	1 (1,8%)	2 (2,7%)	1,57 (0,14-18,02)	0,71
	Overdominante	C/C-T/T	43 (78,2%)	60 (82,2%)	*	
		C/T	12 (21,8%)	13 (17,8%)	0,92 (0,37-2,29)	0,85
	Aditivo	---	---	---	1,03 (0,49-2,18)	0,93
rs1058932	Codominante	G/G	27 (49,1%)	43 (58,9%)	*	
		G/A	24 (43,6%)	23 (31,5%)	0,54 (0,25-1,18)	0,28
		A/A	4 (7,3%)	7 (9,6%)	1,02 (0,26-3,95)	
	Dominante	G/G	27 (49,1%)	43 (58,9%)	*	
		G/A-A/A	28 (50,9%)	30 (41,1%)	0,61 (0,30-1,27)	0,18
	Recessivo	G/G-G/A	51 (92,7%)	66 (90,4%)	*	
		A/A	4 (7,3%)	7 (9,6%)	1,27 (0,34-4,76)	0,72
	Overdominante	G/G-A/A	31 (56,4%)	50 (68,5%)	*	
		G/A	24 (43,6%)	23 (31,5%)	0,54 (0,25-1,16)	0,11
	Aditivo	---	---	---	0,78 (0,45-1,36)	0,39
s2275620	Codominante	T/T	25 (45,5%)	26 (35,6%)	*	
		A/T	24 (43,6%)	36 (49,3%)	1,72 (0,78-3,81)	0,31

		A/A	6 (10,9%)	11 (15,1%)	1,99 (0,61-6,48)	
		T/T	25 (45,5%)	26 (35,6%)	*	
	Dominante	A/T-A/A	30 (54,5%)	47 (64,4%)	1,78 (0,83-3,78)	0,13
		T/T-A/T	49 (89,1%)	62 (84,9%)	*	
	Recessivo	A/A	6 (10,9%)	11 (15,1%)	1,47 (0,49-4,35)	0,49
		T/T-A/A	31 (56,4%)	37 (50,7%)	*	
	Overdominante	A/T	24 (43,6%)	36 (49,3%)	1,44 (0,69-2,98)	0,33
	Aditivo	---	---	---	1,49 (0,86-2,60)	0,15
rs11572105		G/G	50 (90,9%)	66 (90,4%)	*	
	Dominante	G/T	5 (9,1%)	7 (9,6%)	1,05 (0,31-3,57)	0,94
rs11572093		C/C	37 (67,3%)	48 (65,8%)	*	
	Codominante	C/T	16 (29,1%)	21 (28,8%)	1,02 (0,46-2,24)	0,98
		T/T	2 (3,6%)	4 (5,5%)	1,22 (0,20-7,47)	
		C/C	37 (67,3%)	48 (65,8%)	*	
	Dominante	C/T-T/T	18 (32,7%)	25 (34,2%)	1,04 (0,49-2,22)	0,92
		C/C-C/T	53 (96,4%)	69 (94,5%)	*	
	Recessivo	T/T	2 (3,6%)	4 (5,5%)	1,21 (0,20-7,30)	0,83
		C/C-T/T	39 (70,9%)	52 (71,2%)	*	
	Overdominante	C/T	16 (29,1%)	21 (28,8%)	1,00 (0,46-2,20)	0,99
	Aditivo	---	---	---	1,05 (0,56-1,98)	0,87
rs7098376		A/A	38 (69,1%)	49 (67,1%)	*	
	Codominante	A/T	15 (27,3%)	20 (27,4%)	1,07 (0,48-2,39)	0,96
		T/T	2 (3,6%)	4 (5,5%)	1,24 (0,20-7,56)	
	Dominante	A/A	38 (69,1%)	49 (67,1%)	*	0,83
		A/T-T/T	17 (30,9%)	24 (32,9%)	1,09 (0,51-2,35)	
	Recessivo	A/A-A/T	53 (96,4%)	69 (94,5%)	*	0,83

		T/T	2 (3,6%)	4 (5,5%)	1,21 (0,20-7,30)	
	Overdominante	A/A-T/T	40 (72,7%)	53 (72,6%)	*	
		A/T	15 (27,3%)	20 (27,4%)	1,06 (0,47-2,35)	0,89
	Aditivo	---	---	---	1,09 (0,57-2,06)	0,8
rs11572082	Codominante	C/C	42 (76,4%)	58 (79,5%)	*	
		C/G	12 (21,8%)	13 (17,8%)	0,93 (0,37-2,32)	0,92
		G/G	1 (1,8%)	2 (2,7%)	1,54 (0,13-17,88)	
	Dominante	C/C	42 (76,4%)	58 (79,5%)	*	
		C/G-G/G	13 (23,6%)	15 (20,6%)	0,98 (0,41-2,35)	0,97
	Recessivo	C/C-C/G	54 (98,2%)	71 (97,3%)	*	
		G/G	1 (1,8%)	2 (2,7%)	1,57 (0,14-18,02)	0,71
	Overdominante	C/C-G/G	43 (78,2%)	60 (82,2%)	*	
		C/G	12 (21,8%)	13 (17,8%)	0,92 (0,37-2,29)	0,85
	Aditivo	---	---	---	1,03 (0,49-2,18)	0,93
rs11572078	Codominante	D/D	23 (41,8%)	36 (49,3%)	*	
		D/I	24 (43,6%)	27 (37%)	0,68 (0,31-1,47)	0,57
		I/I	8 (14,6%)	10 (13,7%)	0,68 (0,22-2,08)	
	Dominante	D/D	23 (41,8%)	36 (49,3%)	*	
		D/I-I/I	32 (58,2%)	37 (50,7%)	0,68 (0,33-1,40)	0,29
	Recessivo	D/D-D/I	47 (85,5%)	63 (86,3%)	*	0,7
		I/I	8 (14,6%)	10 (13,7%)	0,81 (0,28-2,34)	
	Overdominante	D/D-I/I	31 (56,4%)	46 (63%)	*	0,41
		D/I	24 (43,6%)	27 (37%)	0,74 (0,35-1,54)	
	Aditivo	---	---	---	0,78 (0,47-1,31)	0,35
rs11572076	Dominante	C/C	50 (90,9%)	66 (90,4%)	*	
		C/T	5 (9,1%)	7 (9,6%)	1,02 (0,30-	0,98

					3,47)	
rs11572073	Dominante	G/G	53 (96,4%)	68 (93,2%)	*	
		G/A	2 (3,6%)	5 (6,8%)	1,96 (0,35-10,82)	0,43
rs1058930	Codominante	G/G	51 (89,5%)	119 (93%)	*	
		G/C	6 (10,5%)	8 (6,2%)	0,57 (0,19-1,73)	0,43
		C/C	0 (0%)	1 (0,8%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	G/G	51 (89,5%)	119 (93%)	*	
		G/C-C/C	6 (10,5%)	9 (7%)	0,64 (0,22-1,90)	0,43
	Recessivo	G/G-G/C	57 (100%)	127 (99,2%)	*	
		C/C	0 (0%)	1 (0,8%)	NA (0,00-NA)	0,39
	Overdominante	G/G-C/C	51 (89,5%)	120 (93,8%)	*	
		G/C	6 (10,5%)	8 (6,2%)	0,57 (0,19-1,72)	0,32
	Aditivo	---	---	---	0,75 (0,28-2,03)	0,58
rs11572081	Codominante	C/C	52 (91,2%)	112 (87,5%)	*	
		C/T	5 (8,8%)	15 (11,7%)	1,39 (0,48-4,04)	0,57
		T/T	0 (0%)	1 (0,8%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	C/C	52 (91,2%)	112 (87,5%)	*	
		C/T-T/T	5 (8,8%)	16 (12,5%)	1,49 (0,52-4,27)	0,45
	Recessivo	C/C-C/T	57 (100%)	127 (99,2%)	*	0,39
		T/T	0 (0%)	1 (0,8%)	NA (0,00-NA)	
	Overdominante	C/C-T/T	52 (91,2%)	113 (88,3%)	*	0,54
		C/T	5 (8,8%)	15 (11,7%)	1,38 (0,48-4,00)	
	Aditivo	---	---	---	1,53 (0,56-4,21)	0,39

*categoria referência

Tabela 24 - Resultados das análises de associação do gene CYP2C9, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle (55)	Retratamento (73)	OR (95% CI)	P-Valor
rs1799853	Codominante	C/C	43 (78,2%)	59 (80,8%)	*	0,92
		C/T	11 (20%)	12 (16,4%)	0,91 (0,36-2,32)	
		T/T	1 (1,8%)	2 (2,7%)	1,54 (0,13-17,82)	
	Dominante	C/C	43 (78,2%)	59 (80,8%)	*	0,94
		C/T-T/T	12 (21,8%)	14 (19,2%)	0,97 (0,40-2,35)	
	Recessivo	C/C-C/T	54 (98,2%)	71 (97,3%)	*	0,71
		T/T	1 (1,8%)	2 (2,7%)	1,57 (0,14-18,02)	
	Overdominante	C/C-T/T	44 (80%)	61 (83,6%)	*	0,83
		C/T	11 (20%)	12 (16,4%)	0,90 (0,36-2,28)	
	Aditivo	---	---	---	1,02 (0,48-2,18)	0,95
rs7900194	Dominante	G/G	53 (96,4%)	71 (97,3%)	*	0,56
		G/A	2 (3,6%)	2 (2,7%)	0,52 (0,06-4,64)	
rs1057910	Codominante	A/A	48 (87,3%)	67 (91,8%)	*	0,41
		A/C	6 (10,9%)	6 (8,2%)	0,81 (0,23-2,79)	
		C/C	1 (1,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	Dominante	A/A	48 (87,3%)	67 (91,8%)	*	0,52
		A/C-C/C	7 (12,7%)	6 (8,2%)	0,68 (0,21-2,23)	
	Recessivo	A/A-A/C	54 (98,2%)	73 (100%)	*	0,19
		C/C	1 (1,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	Overdominante	A/A-C/C	49 (89,1%)	67 (91,8%)	*	0,76
		A/C	6 (10,9%)	6 (8,2%)	0,82 (0,24-2,83)	
	Aditivo	---	---	---	0,62 (0,21-1,82)	0,38
rs9332104	Codominante	T/T	41 (74,5%)	49 (67,1%)	*	0,71
		T/C	13 (23,6%)	21 (28,8%)	1,26 (0,55-2,89)	
		C/C	1 (1,8%)	3 (4,1%)	2,15 (0,21-22,21)	
	Dominante	T/T	41 (74,5%)	49 (67,1%)	*	0,49
		T/C-C/C	14 (25,4%)	24 (32,9%)	1,33 (0,60-2,96)	
	Recessivo	T/T-T/C	54 (98,2%)	70 (95,9%)	*	0,53
		C/C	1 (1,8%)	3 (4,1%)	2,03 (0,20-20,72)	
	Overdominante	T/T-C/C	42 (76,4%)	52 (71,2%)	*	0,63
		T/C	13 (23,6%)	21 (28,8%)	1,22 (0,54-2,80)	
	Aditivo	---	---	---	1,33 (0,66-2,66)	0,42
rs9332119	Codominante	G/G	43 (78,2%)	58 (79,5%)	*	0,93
		G/C	11 (20%)	13 (17,8%)	1,01 (0,40-2,52)	
		C/C	1 (1,8%)	2 (2,7%)	1,57 (0,14-18,15)	
	Dominante	G/G	43 (78,2%)	58 (79,5%)	*	0,9
		G/C-C/C	12 (21,8%)	15 (20,6%)	1,06 (0,44-2,54)	
	Recessivo	G/G-G/C	54 (98,2%)	71 (97,3%)	*	0,71
		C/C	1 (1,8%)	2 (2,7%)	1,57 (0,14-18,02)	
	Overdominante	G/G-C/C	44 (80%)	60 (82,2%)	*	0,99
		G/C	11 (20%)	13 (17,8%)	0,99 (0,40-2,49)	
	Aditivo	---	---	---	1,09 (0,51-2,31)	0,82
rs9332120	Codominante	T/T	42 (76,4%)	49 (67,1%)	*	0,62

		T/C	12 (21,8%)	21 (28,8%)	1,38 (0,59-3,20)	
		C/C	1 (1,8%)	3 (4,1%)	2,20 (0,21-22,71)	
	Dominante	T/T	42 (76,4%)	49 (67,1%)	*	0,37
		T/C-C/C	13 (23,6%)	24 (32,9%)	1,45 (0,64-3,26)	
	Recessivo	T/T-T/C	54 (98,2%)	70 (95,9%)	*	0,53
		C/C	1 (1,8%)	3 (4,1%)	2,03 (0,20-20,72)	
	Overdominante	T/T-C/C	43 (78,2%)	52 (71,2%)	*	0,49
		T/C	12 (21,8%)	21 (28,8%)	1,34 (0,58-3,09)	
	Aditivo	---	---	---	1,41 (0,70-2,87)	0,33
rs9332121	Codominante	T/T	53 (96,4%)	66 (90,4%)	*	0,27
		T/A	2 (3,6%)	5 (6,8%)	2,12 (0,39-11,59)	
		A/A	0 (0%)	2 (2,7%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	T/T	53 (96,4%)	66 (90,4%)	*	0,19
		T/A-A/A	2 (3,6%)	7 (9,6%)	2,77 (0,54-14,25)	
	Recessivo	T/T-T/A	55 (100%)	71 (97,3%)	*	0,18
		A/A	0 (0%)	2 (2,7%)	NA (0,00-NA)	
	Overdominante	T/T-A/A	53 (96,4%)	68 (93,2%)	*	0,39
		T/A	2 (3,6%)	5 (6,8%)	2,06 (0,37-11,30)	
	Aditivo	---	---	---	2,70 (0,61-11,93)	0,14
rs9332127	Codominante	G/G	53 (96,4%)	66 (90,4%)	*	0,27
		G/C	2 (3,6%)	5 (6,8%)	2,12 (0,39-11,59)	
		C/C	0 (0%)	2 (2,7%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	G/G	53 (96,4%)	66 (90,4%)	*	0,19
		G/C-C/C	2 (3,6%)	7 (9,6%)	2,77 (0,54-14,25)	
	Recessivo	G/G-G/C	55 (100%)	71 (97,3%)	*	0,18
		C/C	0 (0%)	2 (2,7%)	NA (0,00-NA)	
	Overdominante	G/G-C/C	53 (96,4%)	68 (93,2%)	*	0,39
		G/C	2 (3,6%)	5 (6,8%)	2,06 (0,37-11,30)	
	Aditivo	---	---	---	2,70 (0,61-11,93)	0,14
rs9332172	Codominante	A/A	33 (60%)	48 (65,8%)	*	0,89
		A/G	19 (34,5%)	21 (28,8%)	0,85 (0,38-1,89)	
		G/G	3 (5,5%)	4 (5,5%)	0,76 (0,15-3,94)	
	Dominante	A/A	33 (60%)	48 (65,8%)	*	0,65
		A/G-G/G	22 (40%)	25 (34,2%)	0,84 (0,39-1,79)	
	Recessivo	A/A-A/G	52 (94,5%)	69 (94,5%)	*	0,79
		G/G	3 (5,5%)	4 (5,5%)	0,80 (0,16-4,06)	
	Overdominante	A/A-G/G	36 (65,5%)	52 (71,2%)	*	0,73
		A/G	19 (34,5%)	21 (28,8%)	0,87 (0,39-1,91)	
	Aditivo	---	---	---	0,86 (0,47-1,59)	0,63
rs9332230	Codominante	A/A	52 (94,5%)	68 (93,2%)	*	0,28
		A/T	2 (3,6%)	5 (6,8%)	2,25 (0,39-12,96)	
		T/T	1 (1,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	Dominante	A/A	52 (94,5%)	68 (93,2%)	*	0,66
		A/T-T/T	3 (5,5%)	5 (6,8%)	1,41 (0,30-6,51)	
	Recessivo	A/A-A/T	54 (98,2%)	73 (100%)	*	0,19
		T/T	1 (1,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	Overdominante	A/A-T/T	53 (96,4%)	68 (93,2%)	*	0,34
		A/T	2 (3,6%)	5 (6,8%)	2,27 (0,39-13,05)	

	Aditivo	---	---	---	1,00 (0,28-3,53)	1
rs2017319	Dominante	C/C	54 (98,2%)	69 (94,5%)	*	0,24
		C/T	1 (1,8%)	4 (5,5%)	3,46 (0,36-33,10)	
rs1057911	Codominante	A/A	48 (87,3%)	67 (91,8%)	*	0,41
		A/T	6 (10,9%)	6 (8,2%)	0,81 (0,23-2,79)	
		T/T	1 (1,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	Dominante	A/A	48 (87,3%)	67 (91,8%)	*	0,52
		A/T-T/T	7 (12,7%)	6 (8,2%)	0,68 (0,21-2,23)	
	Recessivo	A/A-A/T	54 (98,2%)	73 (100%)	*	0,19
		T/T	1 (1,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	Overdominante	A/A-T/T	49 (89,1%)	67 (91,8%)	*	0,76
		A/T	6 (10,9%)	6 (8,2%)	0,82 (0,24-2,83)	
	Aditivo	---	---	---	0,62 (0,21-1,82)	0,38
rs9332197	Codominante	T/T	52 (91,2%)	115 (89,8%)	*	0,68
		T/C	5 (8,8%)	12 (9,4%)	1,09 (0,36-3,24)	
		C/C	0 (0%)	1 (0,8%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	T/T	52 (91,2%)	115 (89,8%)	*	0,77
		T/C-C/C	5 (8,8%)	13 (10,2%)	1,18 (0,40-3,47)	
	Recessivo	T/T-T/C	57 (100%)	127 (99,2%)	*	0,39
		C/C	0 (0%)	1 (0,8%)	NA (0,00-NA)	
	Overdominante	T/T-C/C	52 (91,2%)	116 (90,6%)	*	0,9
		T/C	5 (8,8%)	12 (9,4%)	1,08 (0,36-3,21)	
	Aditivo	---	---	---	1,25 (0,45-3,46)	0,67

*categoria referência

Tabela 25 - Resultados das análises de associação do gene CYP2E1, ajustado por sexo e etnia (n=128)

ID SNV	Modelo	Genótipo	Controle (55)	Retratamento (73)	OR (95% CI)	P-Valor
rs9919386	Codominante	G/G	47 (85,5%)	64 (87,7%)	*	0,38
		G/A	8 (14,6%)	7 (9,6%)	0,65 (0,21-1,99)	
		A/A	0 (0%)	2 (2,7%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	G/G	47 (85,5%)	64 (87,7%)	*	0,61
		G/A-A/A	8 (14,6%)	9 (12,3%)	0,75 (0,25-2,24)	
	Recessivo	G/G-G/A	55 (100%)	71 (97,3%)	*	0,25
		A/A	0 (0%)	2 (2,7%)	NA (0,00-NA)	
	Superdominante	G/G-A/A	47 (85,5%)	66 (90,4%)	*	0,41
		G/A	8 (14,6%)	7 (9,6%)	0,63 (0,20-1,93)	
	Aditivo	---	---	---	0,90 (0,34-2,39)	0,84
rs6413419	Codominante	G/G	47 (85,5%)	64 (87,7%)	*	0,38
		G/A	8 (14,6%)	7 (9,6%)	0,65 (0,21-1,99)	
		A/A	0 (0%)	2 (2,7%)	NA (0,00-NA)	
	Dominante	G/G	47 (85,5%)	64 (87,7%)	*	0,61
		G/A-A/A	8 (14,6%)	9 (12,3%)	0,75 (0,25-2,24)	
	Recessivo	G/G-G/A	55 (100%)	71 (97,3%)	*	0,25

		A/A	0 (0%)	2 (2,7%)	NA (0,00-NA)	
	Superdominante	G/G-A/A	47 (85,5%)	66 (90,4%)	*	0,41
		G/A	8 (14,6%)	7 (9,6%)	0,63 (0,20-1,93)	
	Aditivo	---	---	---	0,90 (0,34-2,39)	0,84
rs6413421	Codominante	T/T	48 (87,3%)	70 (95,9%)	*	
		T/C	6 (10,9%)	3 (4,1%)	0,36 (0,08-1,53)	0,19
		C/C	1 (1,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	Dominante	T/T	48 (87,3%)	70 (95,9%)	*	0,097
		T/C-C/C	7 (12,7%)	3 (4,1%)	0,32 (0,08-1,31)	
	Recessivo	T/T-T/C	54 (98,2%)	73 (100%)	*	0,26
		C/C	1 (1,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)	
	Superdominante	T/T-C/C	49 (89,1%)	70 (95,9%)	*	0,16
		T/C	6 (10,9%)	3 (4,1%)	0,37 (0,09-1,56)	
	Aditivo	---	---	---	0,32 (0,08-1,26)	0,078
rs915909	Dominante	C/C	52 (94,5%)	70 (95,9%)	*	0,57
		C/T	3 (5,5%)	3 (4,1%)	0,61 (0,11-3,28)	
rs76496008	Codominante	I/I	18 (32,7%)	28 (38,4%)	*	
		D/I	28 (50,9%)	26 (35,6%)	0,58 (0,25-1,31)	0,19
		D/D	9 (16,4%)	19 (26%)	1,30 (0,46-3,66)	
	Dominante	I/I	18 (32,7%)	28 (38,4%)	*	0,43
		D/I-D/D	37 (67,3%)	45 (61,6%)	0,74 (0,35-1,58)	
	Recessivo	I/I-D/I	46 (83,6%)	54 (74%)	*	0,22
		D/D	9 (16,4%)	19 (26%)	1,77 (0,70-4,47)	
	Superdominante	I/I-D/D	27 (49,1%)	47 (64,4%)	*	0,082
		D/I	28 (50,9%)	26 (35,6%)	0,52 (0,25-1,09)	
	Aditivo	---	---	---	1,04 (0,64-1,71)	0,87
rs2249694	Codominante	G/G	18 (32,7%)	34 (46,6%)	*	
		A/G	27 (49,1%)	31 (42,5%)	0,61 (0,27-1,34)	0,18
		A/A	10 (18,2%)	8 (11%)	0,36 (0,11-1,17)	
	Dominante	G/G	18 (32,7%)	34 (46,6%)	*	0,11
		A/G-A/A	37 (67,3%)	39 (53,4%)	0,54 (0,26-1,16)	
	Recessivo	G/G-A/G	45 (81,8%)	65 (89%)	*	0,18
		A/A	10 (18,2%)	8 (11%)	0,48 (0,16-1,41)	
	Superdominante	G/G-A/A	28 (50,9%)	42 (57,5%)	*	0,53
		A/G	27 (49,1%)	31 (42,5%)	0,80 (0,39-1,63)	
	Aditivo	---	---	---	0,60 (0,35-1,04)	0,066
rs2249695	Codominante	C/C	18 (32,7%)	34 (46,6%)	*	
		T/C	27 (49,1%)	31 (42,5%)	0,61 (0,27-1,34)	0,18
		T/T	10 (18,2%)	8 (11%)	0,36 (0,11-1,17)	
	Dominante	C/C	18 (32,7%)	34 (46,6%)	*	0,11
		T/C-T/T	37 (67,3%)	39 (53,4%)	0,54 (0,26-1,16)	
	Recessivo	C/C-T/C	45 (81,8%)	65 (89%)	*	0,18
		T/T	10 (18,2%)	8 (11%)	0,48 (0,16-1,41)	
	Superdominante	C/C-T/T	28 (50,9%)	42 (57,5%)	*	0,53
		T/C	27 (49,1%)	31 (42,5%)	0,80 (0,39-1,63)	
	Aditivo	---	---	---	0,60 (0,35-1,04)	0,066
rs2480257	Codominante	A/A	18 (32,7%)	28 (38,4%)	*	0,67
		T/A	30 (54,5%)	34 (46,6%)	0,71 (0,32-1,55)	

		T/T	7 (12,7%)	11 (15,1%)	0,91 (0,27-3,13)	
	Dominante	A/A	18 (32,7%)	28 (38,4%)	*	0,43
		T/A-T/T	37 (67,3%)	45 (61,6%)	0,74 (0,35-1,58)	
	Recessivo	A/A-T/A	48 (87,3%)	62 (84,9%)	*	0,82
		T/T	7 (12,7%)	11 (15,1%)	1,14 (0,37-3,51)	
	Superdominante	A/A-T/T	25 (45,5%)	39 (53,4%)	*	0,38
		T/A	30 (54,5%)	34 (46,6%)	0,72 (0,35-1,48)	
	Aditivo	---	---	---	0,87 (0,50-1,54)	0,64
rs2480256	Codominante	G/G	18 (32,7%)	31 (42,5%)	*	0,54
		A/G	30 (54,5%)	33 (45,2%)	0,64 (0,29-1,40)	
		A/A	7 (12,7%)	9 (12,3%)	0,72 (0,21-2,44)	
	Dominante	G/G	18 (32,7%)	31 (42,5%)	*	0,27
		A/G-A/A	37 (67,3%)	42 (57,5%)	0,66 (0,31-1,39)	
	Recessivo	G/G-A/G	48 (87,3%)	64 (87,7%)	*	0,91
		A/A	7 (12,7%)	9 (12,3%)	0,94 (0,31-2,89)	
	Superdominante	G/G-A/A	25 (45,5%)	40 (54,8%)	*	0,32
		A/G	30 (54,5%)	33 (45,2%)	0,70 (0,34-1,43)	
	Aditivo	---	---	---	0,78 (0,45-1,36)	0,38
rs11101812	Dominante	T/T	55 (100%)	71 (97,3%)	*	0,23
		T/C	0 (0%)	2 (2,7%)	NA (0,00-NA)	

*categoria referência