



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE E
BIOLÓGICAS**

RENATA CLESIA FEITOSA VIANA DA LUZ

**AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO rs1840680 NO GENE *PTX3* EM
PACIENTES COM HANSENÍASE DO MUNICÍPIO DE PETROLINA-PE**

PETROLINA

2022

RENATA CLESIA FEITOSA VIANA DA LUZ

**AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO rs1840680 NO GENE *PTX3* EM
PACIENTES COM HANSENÍASE DO MUNICÍPIO DE PETROLINA-PE**

Trabalho de Dissertação apresentado a Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Campus Petrolina, como requisito para obtenção do título de mestre em ciências do Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde e Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo.

Co-orientador: Edilson Beserra de Alencar Filho.

PETROLINA

2022

L979a Luz, Renata Clesia Feitosa Viana da
Avaliação do polimorfismo rs1840680 no gene PTX3 em
pacientes com hanseníase do município de Petrolina- PE. - Renata
Clesia Feitosa Viana da Luz, Pernambuco, Brasil, 2022.
xii, 63 f. : il. ; 29 cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas) -
Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Petrolina,
Petrolina - PE, 2022.

Orientador (a): Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo.

Inclui referências.

1. Lepra. 2. Imunologia. 3. Biomarcador. 4. Polimorfismo de
único nucleotídeo. 5. Genes. I. Título. II. Carmo, Rodrigo Feliciano do.
III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD 616.998

UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

RENATA CLESIA FEITOSA VIANA DA LUZ

**AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO RS1840680 NO GENE PTX3 EM PACIENTES COM
HANSENÍASE DO MUNICÍPIO DE PETROLINA-PE**

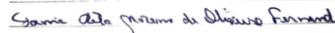
Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências com ênfase na linha de pesquisa: Saúde, Sociedade e Ambiente, pela Universidade Federal do Vale do São Francisco.

Aprovada em: 11 de março de 2022

Banca Examinadora



Rodrigo Feliciano do Carmo, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf



Tania Rita Moreno de Oliveira Fernandes, Doutora
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf



Luydson Richardson Silva Vasconcelos, Doutor
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

AGRADECIMENTOS

Ao final deste trabalho fica evidente o quanto esse momento possui significância ímpar. Desta forma, me sinto na obrigação em agradecer a Deus, as pessoas e instituições, pois de diversas formas contribuíram para o êxito desse trabalho. A todos o meu OBRIGADO!

Agradeço primeiramente a Deus, o meu amigo fiel, àquele que esteve comigo sempre me ajudando, me dando forças e saúde para continuar. Obrigado por me conduzir pelo caminho correto. Afirmando, sem o Senhor não seria possível chegar onde cheguei. Ao Senhor rendo graças e louvor...

Aos meus pais, Rosângela Feitosa e Paulo Nelson (pai do coração), meu agradecimento por me apoiarem, e pela ajuda que me deram nos momentos que mais precisei. Obrigado por terem ficado sempre ao meu lado e ao lado da minha família.

Ao meu irmão Hellder, pela parceria, pelo amor e por proferir palavras que preciso ouvir para seguir adiante.

Ao meu eterno namorado, meu esposo, Sóstenes, por me dar forças e estar sempre ao meu lado, por ser meu financiador para que esse trabalho fosse concluído com êxito. Por ser esse companheiro que ficou comigo até altas horas da madrugada para que pudesse não me sentir sozinha. Obrigada meu amor, por ter me dado força quando mais precisei e me fazer acreditar que a realização do meu sonho é possível quando sonhamos e corremos atrás.

Ao meu bebê, Heitor, que teve paciência com a mamãe desde o ventre até mesmo quando precisei me ausentar, pois estava estudando e na fase de escrita da dissertação. Desculpa meu filho, por esses momentos de ausência, tentei ao máximo estar com você sempre que pude. Te amo, e faço tudo por você.

A toda minha família, avó, tios, tias e primos, pela confiança e torcida. Bem como sogros, cunhadas e cunhados. É possível sentir o amor e carinho que vocês têm por mim, sempre dispostos a me ajudar em qualquer situação. O apoio de vocês contribuiu muito para realização desse sonho.

A meu orientador Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo, que desde o início depositou sua confiança em mim acreditando que seria capaz, me orientando e enriquecendo essa pesquisa com toda sua competência e sabedoria. Obrigado pela oportunidade,

confiança, paciência e disponibilidade. Você, com essa idade e seu jeito ímpar revelando o seu amor pela ciência, me inspira. OBRIGADA MESTRE!

A todos os membros do Grupo de Pesquisa em Doença Infecciosas e Negligenciadas do Vale do São Francisco – GPDIN, em especial à Taillane, Micaela, Acácio Andrade e Thayse Vieira, companheiros de pesquisa, me deram forças, tornando o meu trabalho mais leve.

À Secretaria Municipal de Saúde de Petrolina, por conceder a anuência para realização desse estudo.

Ao SEINPE, na pessoa da coordenadora, Ingrid Geovana, por abrir as portas do serviço, por me apresentar todo o fluxo de atendimento, por me deixar me sentindo em casa. Agradeço a toda equipe que me acolheu como profissional integrante da equipe.

À UNIVASF e ao Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde e Biológicas (PPGCSB), bem como todo o corpo docente por terem sido peças fundamentais para o meu crescimento profissional e acadêmico, proporcionando a concretização desse sonho, bem como à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, trilharam esse caminho comigo!

*“Se clamares por conhecimento, e por inteligência alçares a tua voz,
Se como a prata a buscares e como a tesouros escondidos a procurares,
Então entenderás o temor do Senhor, e acharás o conhecimento de Deus.
Porque o Senhor dá a sabedoria; da sua boca é que vem o conhecimento e o entendimento.
Ele reserva a verdadeira sabedoria para os retos. Escudo é para os que caminham na sinceridade”.*

(Provérbios 2:3-7)

RESUMO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*, de evolução lenta, com diversas manifestações clínicas. Possui alto potencial incapacitante que por sua vez está diretamente relacionado ao poder imunogênico do *M.leprae*. Alguns indivíduos expostos ao bacilo são susceptíveis ao desenvolvimento de manifestações clínicas diversas que podem estar relacionados com a susceptibilidade genética do hospedeiro. As diferentes influências de polimorfismos em genes associados a imunidade inata podem justificar a variabilidade na susceptibilidade a doença e prevalência de certas formas clínicas. A pentraxina 3 (PTX3) possui uma importante função na imunidade inata, através da interação com partículas microbiana e na regulação da inflamação. O polimorfismo rs1840680 tem sido associado com alterações nos níveis de PTX3 e na susceptibilidade à infecções bacterianas. O objetivo do presente estudo foi investigar o papel do rs1840680 do *PTX3* na hanseníase. Trata-se de um estudo analítico transversal com grupos de comparação. A população alvo foram pacientes diagnosticados com hanseníase e contatos atendidos em um centro de referência na cidade de Petrolina-PE. A análise genética foi realizada através de PCR em tempo real utilizando sondas Taqman®. Foram avaliados 190 pacientes, sendo 148 pacientes portadores da hanseníase e 42 controles. A análise mostrou que a maioria dos pacientes, no estudo, foram homens de 51 a 60 anos, moradores de zona urbana, apresentando a classificação operacional multibacilar e forma clínica dimorfa. Um total de 32 pacientes (21,6%) apresentaram reação hansênica. Foi observado uma maior frequência do genótipo G/G no grupo com hanseníase, quando comparado ao controle ($p=0,152$). O genótipo G/G também foi mais prevalente no grupo com reação hansênica ($p=0,071$). O polimorfismo rs1840680 no *PTX3* pode desempenhar um papel na susceptibilidade e desenvolvimento de reação hansênica em pacientes com hanseníase.

Palavras-chave: Imunologia; Biomarcador; Polimorfismo de único nucleotídeo; Genes; Lepra.

ABSTRACT

Leprosy is an infectious disease caused by the bacillus *Mycobacterium leprae*, with a slow evolution, with several clinical manifestations. It has a high disabling potential, which in turn is directly related to the immunogenic power of *M.leprae*. Some individuals exposed to the bacillus are susceptible to the development of several clinical manifestations that may be related to the genetic susceptibility of the host. The different influences of polymorphisms in genes associated with innate immunity may explain the variability in disease susceptibility and prevalence of certain clinical forms. Pentraxin 3 (PTX3) has an important role in innate immunity, through interaction with microbial particles and in the regulation of inflammation. The rs1840680 polymorphism has been associated with changes in PTX3 levels and susceptibility to bacterial infections. The aim of the present study was to investigate the role of PTX3 rs1840680 in leprosy. This is a cross-sectional analytical study with comparison groups. The target population were patients diagnosed with leprosy and contacts treated at a referral center in the city of Petrolina-PE. Genetic analysis was performed by real-time PCR using Taqman® probes. A total of 190 patients were evaluated, being 148 patients with leprosy and 42 controls. The analysis showed that most patients in the study were men aged 51 to 60 years, living in urban areas, presenting the multibacillary operational classification and borderline clinical form. A total of 32 patients (21.6%) had a leprosy reaction. A higher frequency of the G/G genotype was observed in the leprosy group, when compared to the control ($p=0.152$). The G/G genotype was also more prevalent in the group with leprosy reaction ($p=0.071$). The rs1840680 polymorphism in PTX3 may play a role in the susceptibility and development of leprosy reaction in leprosy patients.

Keywords: Immunology; Biomarker; Single nucleotide polymorphism; genes; Leprosy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática do espectro clínico e imunopatológico da hanseníase.....	19
Figura 2: Manifestações de hanseníase indeterminada.....	21
Figura 3: Manifestações de hanseníase tuberculóide	22
Figura 4: Manifestações de hanseníase dimorfa	23
Figura 5: Manifestações de hanseníase virchowiana.....	24
Figura 6: Número de casos novos de hanseníase detectados no mundo, 2018.....	25
Figura 7: Distribuição geográfica dos municípios prioritários para tuberculose e hanseníase. Pernambuco (2015-2018)	27

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Distribuição dos registros sociodemográficos dos pacientes casos e controles atendidos no Serviço de Infectologia de Petrolina (SEINPE) e Unidade Básica de Saúde (UBS), Petrolina, Pernambuco, Brasil, 2019 a 2021.....36
- Tabela 2: Características clínicas dos pacientes diagnósticas com hanseníase Serviço de Infectologia de Petrolina (SEINPE) e Unidade Básica de Saúde (UBS), Petrolina-PE, 2019 a 2021.....37
- Tabela 3: Distribuição genotípica e alélica do PTX3 entre os pacientes casos e controles atendidos no Serviço de Infectologia de Petrolina (SEINPE) e Unidade Básica de Saúde (UBS), Petrolina, Pernambuco, Brasil, 2019 a 2021.....38
- Tabela 4: Distribuição genotípica do PTX3 de acordo com a presença de reação hansênica entre os pacientes casos atendidos no Serviço de Infectologia de Petrolina (SEINPE) e Unidade Básica de Saúde (UBS), Petrolina, Pernambuco, Brasil, 2019 a 2021.....38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BT	Boderline - Tuberculoide
BB	Boderline - Boderline
BL	Boderline - Lepromatosa
CN	Casos Novos
DTN	Doença Tropical Negligenciada
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
FH	Fator H
IB	Índice Baciloscópico
LL	Lepromatosa - Lepromatosa
LTA	Linfotoxina Alfa
MB	Multibacilar
MBL2	Lectina Ligadora de Manose 2
MS	Ministério da Saúde
NET	Armadilha Extracelular de Neutrófilo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PB	Paucibacilar
PCR	Proteína C Reativa
PQT	Poliquimioterapia
PRM	Molécula de Reconhecimento Padrão
PTX	Pentraxina
CIR	Resposta Imune Celular
SAP	Proteína Amiloide Sérica
SEINPE	Serviço Especializado em Infectologia de Petrolina

SINAN	Sistema de Informação de Agravo de Notificação
SNP	Polimorfismo de Único Nucleotídeo
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TT	Tuberculoide -Tuberculoide
VDR	Receptor de Vitamina D

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 A HANSENÍASE.....	17
2.2 AGENTE ETOLÓGICO.....	17
2.3 TRANSMISSÃO DA HANSENÍASE.....	17
2.4 CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL E FORMAS CLINICAS.....	18
2.5 DIAGNÓSTICO.....	19
2.6 SINAIS E SINTOMAS.....	19
2.6.1 Hanseníase indeterminada (Paucibacilar).....	20
2.6.2 Hanseníase tuberculóide (Paucibacilar).....	21
2.6.3 Hanseníase dimorfa (Multibacilar).....	22
2.6.4 Hanseníase virchowiana (Multibacilar).....	22
2.7 REAÇÕES HANSÊNICAS.....	23
2.8 EPIDEMIOLOGIA.....	25
2.9 TRATAMENTO DA HANSENÍASE.....	28
2.10 GENÉTICA E A HANSENÍASE.....	29
2.10.1 Polimorfismo de Único Nucleotídeo.....	29
2.10.2 <i>PTX- 3</i> e Sistema Imune.....	30
3 JUSTIFICATIVA	34
4 OBJETIVOS	35
4.1 OBJETIVO GERAL.....	35
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
5 METODOLOGIA	36
5.1 DESENHO DE ESTUDO.....	36
5.2 CRITÉRIO DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	36
5.3 MÉTODO DE COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS.....	36
5.4 ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS.....	37
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
5.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	37
6 RESULTADOS	39
7 DISCUSSÃO	42
8 CONCLUSÃO	45
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS	46
APÊNDICE	58

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das vinte doenças tropicais negligenciadas (DTNs). Como outras DTNs, sua ocorrência costuma estar relacionada às más condições socioeconômicas e de acesso a saúde, afetando uma grande quantidade de pessoas. Essas doenças existem principalmente em países com climas de características tropicais (GÓMEZ *et al.*, 2020; WHO, 2021).

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*. Possui evolução crônica e se manifesta especialmente por meio de sinais e sintomas dermatoneurológicos, apresentando um largo espectro de manifestações clínicas. Contudo a magnitude e o alto poder incapacitante mantêm a doença, nos dias atuais, como um problema de saúde pública (BRASIL, 2018).

O alto potencial incapacitante está diretamente relacionado ao poder imunogênico do *Mycobacterium leprae*. Entretanto, estima-se que 95% dos indivíduos expostos ao bacilo são naturalmente resistentes à infecção, porém, os 5% restantes estão susceptíveis ao desenvolvimento manifestações da doença, a depender de fatores relacionados ao indivíduo, tais como sexo, idade, susceptibilidade genética, ou às coletividades e taxas de exposição ao bacilo (GÓMEZ *et al.*, 2020).

Análises recentes têm sugerido que Polimorfismos de Único Nucleotídeo (SNPs) presentes em diversos genes como citocinas fator de necrose tumoral (TNF do inglês “Tumor Necrosis Factor”), linfotóxina-alfa (LTA do inglês “Lymphotoxin alpha”) e genes associados a vias de ativação do sistema complemento, poderiam modular a resposta imune do hospedeiro e estar associados à susceptibilidade e/ou desenvolvimento de formas clínicas (MAZINI *et al.*, 2016).

Diante disso, a pentraxina-3 (PTX3) é um membro da superfamília da pentraxina e está envolvida no processo inflamatório e na resposta imune inata contra patógenos selecionados. PTX3 é uma molécula recentemente descoberta e seu mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado. Embora os dados sobre os níveis plasmáticos de PTX3 em algumas doenças inflamatórias sejam consistentes, faltam estudos de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) relacionado à hanseníase. Esses elevados níveis plasmáticos de PTX3 estão associados à gravidade e aos desfechos de várias doenças, como Coronavírus 2019 (COVID-19) e enfisema, e

resistência inata à *K. pneumonia* que poderiam ser usados como biomarcador (ASGARI et al., 2021; ZHANG et al., 2021).

A biologia desta pentraxina longa e estes dados levantam a possibilidade de que o polimorfismo do *PTX3* possa representar uma nova ferramenta prognóstica, se tornando um importante biomarcador, pois os polimorfismos de *PTX3* têm sido divulgados como importantes fatores de risco em diferentes doenças infecciosas. Ainda não há dados disponíveis sobre a associação entre os polimorfismos de *PTX3* e a suscetibilidade à hanseníase (ZENG et al., 2021).

Diante do exposto, o presente estudo irá investigar a associação do polimorfismo rs1840680 no gene *PTX3* com a suscetibilidade à hanseníase e desenvolvimento de reação hansênica. Os resultados poderão fornecer subsídios para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos com a suscetibilidade e progressão da hanseníase com o potencial futuro do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas utilizando a molécula estudada.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A HANSENÍASE

Gerhard Henrick Armauer Hansen (1874), utilizando um microscópio de luz, foi o primeiro estudioso a relatar “corpos” contendo a forma de bastonetes, semelhantes a forma da bactéria presente em células de pacientes com hanseníase. Por convenção, a bactéria ficou conhecida como bacilo de Hansen. Antes de todos os estudos relacionados a doença e descobertas, era considerada de natureza hereditária ou ambiental. Após a descoberta por Hansen, foram realizadas diversas tentativas de cultivar o patógeno em uma imensidão de variedade de meios artificiais, porém sem sucesso, e naturais, com o objetivo de identificar suas características principais e tratamentos potenciais. Com uma técnica de coloração de tecido aprimorada chamada Ziehl-Neelsen, tornou-se possível detectar e visualizar bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) (HANSEN, 1875).

O bacilo de Hansen é um patógeno intracelular obrigatório, desta forma, nunca foi possível ser cultivado *in vitro*, por esse motivo torna-se importante a utilização de técnicas moleculares para melhor caracterização do organismo, mas pode ser cultivado *in vivo* em animais experimentais. Shepard demonstrou, na década de 1960, que ratos poderiam ser infectados, através do experimento de infecção da pata traseira do animal. As definições deste modelo estão relacionadas diretamente à infecção local e a taxa de replicação lenta. Foram utilizados também os tatus, com objetivo de aprofundar mais sobre a doença, foram manipulados como peça fundamental nas pesquisas médicas devido a sua temperatura corporal fria (aproximadamente 34 °C). Nos anos de 1971, Kirchheimer e Storrs, em Louisiana (EUA), relataram a primeira infecção, em caráter experimental, bem sucedida em tatu com *M. leprae* (SHEPARD, 1962; KIRCHHEIMER, 1972; FONTES et al., 2017).

Nessa mesma época os pesquisadores nos EUA relataram que os tatus estavam desenvolvendo as formas sistêmicas e neurocutâneas da hanseníase se expostos ao bacilo. A infecção natural desse animal da espécie *Dasypus novemcinctus* foi relatada 6 anos depois dos estudos, e casos de nativos esporádicos já tinham sido identificados, nos quais os doentes relataram contato direto e indireto com tatus, porém sem fator de risco associado, nessa época, a doença era reconhecida como uma zoonose nos EUA, com base em evidências de infecção

natural generalizada de tatus com *M. leprae* e evidências de hanseníase decorrente desse contato com tatus selvagens (STORRS, 1971; WALSH et al., 1981; TRUMAN, 2005; SHARMA et al., 2020; MOHAN et al., 2020).

A hanseníase é uma doença que afeta principalmente a pele e nervos periféricos. A bactéria responsável pela patogenicidade da doença reside preferencialmente nos macrófagos da pele e nas células de Schwann nos nervos periféricos, induzindo dermatose e/ou neurite, fato que pode explicar os acometimentos de dano neural e das incapacidades físicas permanentes associadas a doença. Os pacientes podem apresentar várias formas clínicas distintas de acordo com sua resposta imune, caracterização histopatológica e carga bacteriana (RIDLEY; JOPLING, 1966; SCOLLARD et al., 2006; MAYMONE et al., 2020).

Por ser uma doença de extrema complexidade e de manifestações polimorfas é necessário que o diagnóstico seja precoce, a classificação precisa e o tratamento imediato, por parte dos profissionais de saúde, já que a hanseníase ainda é uma doença estigmatizada (WHO, 2020).

Embora as taxas de prevalência e incidência da hanseníase tenham sido reduzidas significativamente como resultado das estratégias de controle implementadas até os dias atuais pela OMS, novos casos ainda ocorrem em países endêmicos. Todos os anos, aproximadamente, 200.000 novos casos de hanseníase são registrados no mundo inteiro. Um total de 202.185 novos casos foram notificados em 160 países em 2019, correspondendo à taxa global de detecção de novos casos de 25,9 por um milhão de habitantes (BRASIL, 2016; KUNDAKCI, ERDEM, 2019; NAAZ, 2017).

No entanto, conhecendo a epidemiologia da doença e revelado o genoma da bactéria através do seu sequenciamento, no ano de 2001, pode-se observar a forma que o bacilo se instala no organismo humano, bem como a forma de se multiplicar, porém, na atualidade, ainda existem muitos questionamentos sobre a genética envolvida no binômio hospedeiro/parasita que não foram totalmente elucidadas. As respostas imunológicas contra um agente infeccioso variam entre as individualidades do ser humano e entre características de determinada população. Embora uma pequena quantidade dessas diferenças possa ser atribuída ao fator “meio ambiente”, a contribuição dos fatores genéticos do hospedeiro está cada vez mais documentada. Alguns autores tem descrito que a suscetibilidade à hanseníase possui um forte

componente genético (CASANOVA et al., 2002; NEDELEC et al., 2016; QUACH et al., 2016; FAVA et al., 2017).

A obtenção do sucesso relacionados às metas propostas para eliminação dessa doença depende da melhoria dos resultados de indicadores ajustados nas instâncias de gestão em saúde, quais seja a cura de todos os casos diagnosticados precocemente, vigilância de contatos, avaliação e monitoramento das incapacidades físicas, diagnóstico e tratamento adequados (BRASIL, 2016).

2.2 AGENTE ETOLÓGICO

O *Mycobacterium leprae* é um patógeno intracelular obrigatório que infecta primordialmente células dos nervos e da pele, podendo gerar um quadro de neuropatia periférica associado a um quadro de inflamação crônica que pode resultar em incapacidades físicas irreversíveis, gram-positivo e não cultivável (KAPLAN & COHN, 1986; REA; MODLIN, 2010; LASTÓRIA; ABREU, 2014; MAYMONE et al., 2020).

Essa bactéria pertence ao gênero *Mycobacterium*, ordem Actinomycetales. Mostra-se em forma de bastonetes, reto ou ligeiramente encurvados, é estático, não forma endósporos, esporos ou cápsula e é álcool-ácido resistente (BAAR). Embora a identificação desse microrganismo tenha sido feita no ano de 1873 por Gerhard Henrik Armauer, ainda não é possível mantê-la em meio de cultura artificial, dificultando, desta forma, o estabelecimento de estudos que elucidem vários aspectos da doença causada pelo bacilo (RESS, 1985).

2.3 TRANSMISSÃO DA HANSENÍASE

As vias de transmissão de *M. leprae* não foram completamente elucidadas. Porém, existem comprovações de um risco aumentado de transmissão da doença para contactantes que vivem próximo de pacientes com hanseníase, por contato com gotículas de saliva ou secreções do nariz. Desta forma, a doença é transmitida por meio de contato íntimo e prolongado de uma pessoa suscetível com um doente acometido pela enfermidade sem tratamento. Normalmente, a fonte da doença é um indivíduo próximo que não sabe que está doente, exemplo, pessoas do convívio domiciliar e/ou social etc. Estima-se que a maioria da população possua

imunidade natural contra o bacilo. É sabido que a susceptibilidade a bactéria possui forte influência genética. Assim, familiares de pessoas com hanseníase possuem maior chance de adoecer (ARAUJO, 2016; BRASIL, 2017; GAMA, 2018, LASTORIA; ABREU, 2020).

2.4 CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL E FORMAS CLÍNICAS

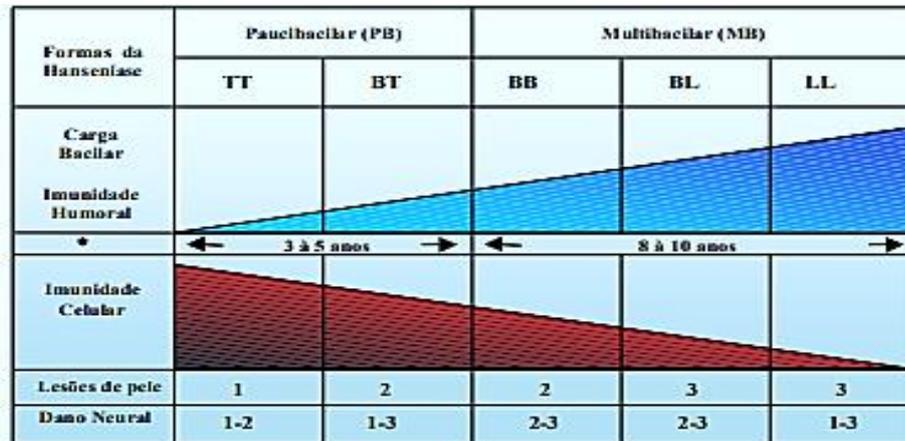
Os pacientes podem apresentar diversas formas clínicas diferentes de acordo com sua resposta imune, caracterização histopatológica e carga bacteriana. Deve-se utilizar a classificação operacional para os casos de hanseníase para finalizar o diagnóstico, com o objetivo de estabelecer o esquema terapêutico com Poliquimioterapia (PQT), que se baseia no número de lesões cutâneas de acordo com os seguintes critérios: Paucibacilar (PB) – casos com até cinco lesões de pele e Multibacilar (MB) – casos com mais de cinco lesões de pele.

Além da Classificação Operacional, PB e MB, estabelecida pela OMS em 1982, existe a classificação de Madri que é realizada por meio da clínica, onde a doença é categorizada segundo o aspecto, quantidade e gravidade das lesões em: Indeterminada, Tuberculóide, Dimorfa e Virchowiana. As formas clínicas Tuberculóide e Indeterminada são classificadas como paucibacilares, enquanto a Virchowiana e Dimorfa são classificadas como multibacilares (FINEZ, 2011).

No entanto, a doença manifesta-se através de um largo espectro de formas clínicas que são determinadas pela intensidade de uma resposta imune celular e individual ao bacilo, chamada Th1 em detrimento à resposta imune humoral voltada ao polo Th217. Desta forma, usando critérios mais complexos de Ridley-Jopling, como fatores clínicos, histológicos e imunológicos (Figura 1), podendo aperfeiçoar ainda mais nos diagnósticos, em um espectro maior de classificações, ou seja, classificadas em pacientes TT (tuberculóide-tuberculóide) que manifestam uma forte resposta imune celular (CIR) e uma baixa resposta imune humoral e um esfregaço cutâneo negativo e são diagnosticados como PB, enquanto pacientes LL (lepromatoso-lepromatoso) apresentam CIR fraca e intensa resposta imune Humoral ou até mesmo ausente e esfregaço cutâneo altamente positivo com diagnóstico MB. No meio do espectro está um grande número de pacientes limítrofes ou “boderline”, variando de CIR fraca a forte e de esfregaços cutâneos negativos a positivos, sendo definido como

grupo de acordo como maior proximidade ao polo resistente (Boderline Tuberculoide, BT) ou susceptível (Bolderline Lepromatoso, BL) (RIDLEY; JOPLING, 1966; MARTINS et al, 2010; FROES et al., 2020).

Figura 1: Representação esquemática do espectro clínico e imunopatológico da hanseníase.



1 – Leve; 2 – moderado e 3 – severo.

* tempo de aparecimento de sintomatologia clínica. Modificado de Ridley & Jopling 1966.

Fonte: Amanda Nogueira Brum Fontes, 2011.

2.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico-epidemiológico e deve ser realizado baseando-se na análise epidemiológica e das situações de vida dos indivíduos associada a exame físico, na realização dos exames dermatoneurológico, com foco na busca de lesões com alterações de sensibilidade e/ou alterações nervosas, e desta forma, nos contactantes, de forma preventiva e precoce, associado, quando disponível, exame laboratorial por meio da baciloscopia de raspado intradérmico e biópsia de pele, caso seja necessário para o correto diagnóstico (CASTRO; VERAS, 2019; LIMAM et al., 2010; BRASIL, 2016).

Além desses exames, para auxiliar no diagnóstico preciso, de forma que não exclua o exame clínico dermatoneurológico, tem-se Ensaio imunoenzimático (ELISA anti PGL1), histopatológico, anti LID, possuindo alta sensibilidade nos casos mais graves da doença (BRASIL, 2019) e Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) mais sensível e específica. A PCR tem se mostrado muito eficaz no diagnóstico da doença, pois é capaz de identificar o DNA do *Mycobacterium leprae* de forma específica e sensível em amostras biológicas humanas, e tem ganhado destaque no auxílio do diagnóstico da doença especialmente nos casos PB e nos contatos. Os testes

moleculares ganham importância diagnóstica quando os casos PB são identificados e cresce o número de casos de hanseníase neural pura após a utilização da PCR como método diagnóstico. A ausência de um exame padrão ouro para o diagnóstico e a dificuldade de diferenciar doentes de não doentes, faz com que nos dias de hoje a hanseníase seja diagnosticada a partir das evidências clínicas ((BARBIERE, 2019; MARTINEZ, 2011).

No exame físico considerado padrão ouro para o correto diagnóstico, o dermatológico, que também avalia a sensibilidade recomenda-se a utilização de instrumentação adequada, ou seja, 6 monofilamentos: 0,05 g, 0,2 g, 2g, 4 g, 10 g e 300 g, nos pontos de avaliação de sensibilidade em mãos e pés e do fio dental (sem sabor) para os olhos, tendo como base o formulário adotado pelo Ministério da Saúde (MS), para atribuir ao paciente Grau de Incapacidade Física. Portanto, o grau 0 corresponde à ausência de incapacidades; o grau 1 se trata da diminuição ou perda da sensibilidade em olhos, mãos e pés e o grau 2 a alterações motoras em olhos, mãos ou pés ou deformidades visíveis e está relacionado à classificação da doença, tempo de evolução e ocorrência de reações hansênicas (ROSA et al.,2016).

Segundo pesquisadores chineses, em uma pesquisa realizada Yunnan, China, O diagnóstico de hanseníase foi estabelecido com base em sinais e sintomas clínicos, esfregaços de pele, biópsias de pele e exames neurofisiológicos. Os sintomas predominantes, no estudo, foram sintomas cutâneos, seguidos por sintomas nervos, incapacidade e reações hansênicas (CHEN; ZHA; SHUI, 2021).

Dessa forma, a hanseníase é estabelecida como doença de notificação compulsória em todo o território nacional, existindo ações exclusivas direcionadas para a sua eliminação em todo âmbito nacional, através do Programa de Controle da Hanseníase, desenvolvido na Atenção Primária à Saúde - APS, prestando assistência à população por meio de ações preventivas e curativas (BRASIL, 2016).

2.6 SINAIS E SINTOMAS

2.6.1 Hanseníase indeterminada (Paucibacilar)

Os pacientes acometidos desenvolvem esta fase da doença no início. No entanto, ela pode ser ou não perceptível. A lesão na pele frequentemente é única, com aspecto mais claro que a pele ao redor, é plana, possui bordas mal definidas e é

seca (Figura 2). Possui hipoestesia ou anestesia térmica e/ou dolorosa, mas a tátil geralmente é preservada, e sem dor a palpação ou espessamento dos nervos. A biópsia de pele frequentemente não confirma o diagnóstico e a baciloscopia é negativa (BRASIL, 2017).

Figura 2: Manifestações de hanseníase indeterminada



Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

2.6.2 Hanseníase tuberculóide (Paucibacilar)

Esta forma que o sistema imune do hospedeiro consegue provocar uma resposta e combater o bacilo de forma espontânea. Pode manifestar-se por elevada placa única, totalmente anestésica, bem delimitada e de centro claro (Figura 3). Muito esporadicamente, podendo apresentar um único nervo espessado com perda total de sensibilidade no seu território de inervação. Ao exame de baciloscopia com resultado negativo e biópsia de pele quase sempre não mostra presença de bacilos. É imprescindível fazer uma correlação da clínica do paciente com o resultado da baciloscopia e/ou biópsia. Esses exames raramente são necessários para o diagnóstico, pois sempre há perda total de sensibilidade, associada ou não à alteração de função motora, porém de forma localizada (BRASIL, 2017).

Figura 3: Manifestações de hanseníase tuberculóide.

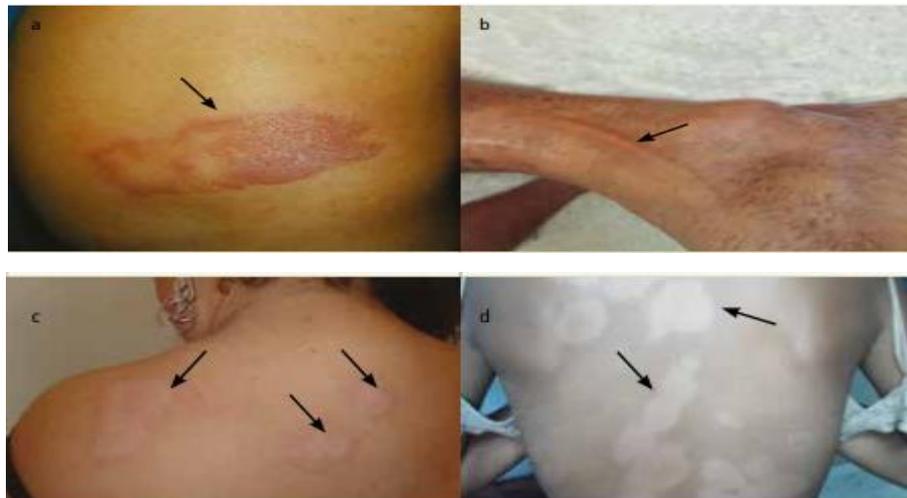


Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

2.6.3 Hanseníase dimorfa (Multibacilar)

É caracterizada por apresentar um quantitativo maior de manchas de aspecto avermelhado ou esbranquiçado, com as bordas elevadas e mal delimitadas, ou por lesões características parecidas a forma tuberculóide (Figura 4). Quase sempre há comprometimento da sensibilidade. Frequentemente existe danos assimétrico de nervos periféricos, podendo ser visível no exame clínico. Essa é a forma mais comum da doença (aproximadamente 70% dos casos). A baciloscopia da borda infiltrada das lesões (e não dos lóbulos das orelhas e cotovelos como costumeiramente se faz), quando bem coletada e corada, é frequentemente positiva, exceto em casos raros, em que a doença é caracterizada como neural pura (BRASIL, 2018).

Figura 4: Manifestações de hanseníase dimorfa.



- Mancha avermelhada de bordas mal delimitadas, podendo ser totalmente anestésicas ou hipoestésicas.
- Espessamento do nervo tibial superior, na parte anterolateral da perna.
- Diversas lesões bem delimitadas com bordas elevadas e centro esbranquiçados, perda total da sensibilidade.
- Múltiplas lesões esbranquiçadas com bordas não definidas, sensibilidade diminuída.

Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

2.6.4 Hanseníase virchowiana (Multibacilar)

O paciente com diagnóstico de classificação do tipo virchowiana apresenta manchas visíveis, com aspecto cutâneo avermelhado, seco, com infiltrado, cujos poros mostram-se dilatados. É a forma mais contagiosa da doença. No decorrer da doença é comum aparecer pápulas e nódulos escurecidos, endurecidos e assintomáticos. Pode haver madarose parcial ou total, bem como de outros pelos. A

face apresenta-se com infiltração, membros superiores e inferiores de coloração arroxeada e edemaciados, apresentando pele e olhos secos (Figura 5). É muito comum o relato de câimbras e formigamento nos membros superiores e inferiores, algia nas articulações. Os nervos periféricos e seus ramos superficiais apresentam-se simetricamente espessados. Por isso, é importante avaliar e buscar alterações de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil no território desses nervos (facial, ulnar, fibular, tibial), e em áreas frias do corpo, como cotovelos, joelhos, nádegas e pernas. Na hanseníase virchowiana o diagnóstico pode ser confirmado facilmente pela baciloscopia dos lóbulos das orelhas e cotovelos, pois é altamente positiva.

Figura 5: Manifestações de hanseníase virchowiana



- Face infiltrada, várias pápulas, madarose parcial e acometimento de nervo facial esquerdo;
- Madarose total e nariz infiltrado;
- Pele sem manchas, lisa, seca, avermelhada e edemaciada;
- Diversos nódulos e alguns com ulceração, duros, sem prurido ou algia.

Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

2.7 REAÇÕES HANSÊNICAS

Essas reações são em resposta ao aumento da atividade da doença, com piora do quadro clínico que podem ocorrer de forma insidiosa antes, durante ou após o final do tratamento com a PQT. Os pacientes virchowianos, com carga bacilar elevada, muitas vezes apresentam reações de início tardio, após o tratamento. As reações geram inflamação aguda resultante da ação do sistema imunológico do hospedeiro, que atua atacando o bacilo, que podem ocasionar danos nos nervos periféricos, e

esse dano ao nervo ocorre se a hanseníase permanecer sem diagnóstico por longos períodos ou quando os pacientes sofrerem respostas inflamatórias patológicas denominadas do tipo 1 (BRASIL, 2017).

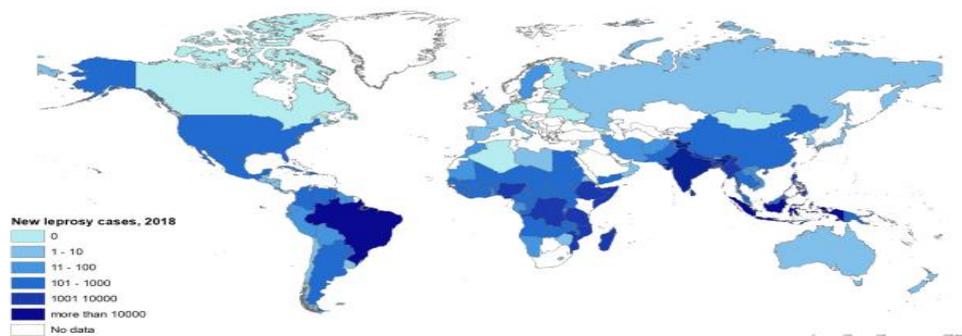
Ocorrem, por até, aproximadamente, 5 anos após o tratamento adequado. Acometem pacientes infectados com quantidades consideráveis de bacilos e são características das formas multibacilares, incluindo a forma dimorfa e a forma virchowiana. As reações hansênicas podem ser classificadas em reação do tipo 1 ou reversa e reação do tipo 2 ou Eritema Nodoso Hansênico (ENH). Na reação hansênica do tipo I a sua forma clássica ocorre principalmente em pacientes com a forma dimorfa da doença e apresenta-se, principalmente, com piora abrupta das lesões de pele existentes. É causada pelo aumento na resposta imunológica contra o *M. leprae*, desenvolvendo um processo inflamatório agudo, principalmente em pele e nervos. Na reação hansênica do tipo II ocorre quando um grande número de bacilos *M. leprae* é fragmentado e gradualmente decomposto. As proteínas dos bacilos mortos provocam uma reação imunológica. Uma vez que estas proteínas estão na corrente circulatória, a reação tipo II poderá envolver vários órgãos do corpo, causando sintomas generalizados. Trata-se de uma forma grave de complicação da hanseníase e pode acometer até 50% dos pacientes com a forma virchowiana da doença. Manifesta-se em pacientes multibacilares, incapazes de montar uma resposta imunológica celular contra os antígenos do bacilo. O ENH consiste em depósito de imunocomplexos e caracteriza-se pela presença de nódulos múltiplos e manifestações sistêmicas. As lesões cutâneas são representadas pelo aparecimento de nódulos subcutâneos caracterizados histopatologicamente pela paniculite. Esta manifestação pode vir acompanhada de outras complicações como febre, mal-estar, dores pelo corpo, artralgias (BRASIL, 2021; KAMATH et al., 2014).

Os pacientes que apresentam reações hansênicas podem, em alguns casos, desenvolverem múltiplos episódios envolvendo vários órgãos (fígado, baço, linfonodos, rins, testículos, suprarrenais). A detecção precoce e intervenção desta doença é essencial para reduzir e, em última análise, prevenir as deficiências. No entanto, tanto os mecanismos moleculares que desencadeiam o ENH quanto os envolvidos na remissão permanecem obscuros (SCOLLARD et al., 2015).

2.8 EPIDEMIOLOGIA

O Brasil está entre os 22 países com as mais altas cargas de hanseníase do mundo, nesse contexto, o Brasil ocupa o segundo lugar entre os países com maior número de casos no mundo, atrás apenas da Índia (Figura 6). Já Pernambuco é o quarto estado brasileiro com maior número de notificação do agravo, sendo a irregularidade do tratamento a maior causa do avanço da doença devido a desistência/abandono ou até mesmo por falta da medicação (WHO, 2018).

Figura 6: Número de casos novos de hanseníase detectados no mundo, 2018.



Fonte: OMS, 2019

Segundo o MS, no Brasil, entre os anos de 2015 a 2019, foram diagnosticados 137.385 CN de hanseníase. Entre estes, 75.987 CN ocorreram predominantemente no sexo masculino, o que corresponde a 55,3% do total. No mesmo período, observou-se predominância desse sexo na maioria das faixas etárias e anos. O maior número foi identificado nos indivíduos entre 50 a 59 anos, totalizando 26.156 CN (BRASIL, 2021).

Apesar de muitos países alcançarem metas estabelecidas pela OMS, onde pode-se observar a redução dos casos de hanseníase nas últimas décadas, no ano de 2019 foram notificados 202.185 CN em 150 países. No Brasil, foram notificados de 27.863 CN no mesmo ano, com taxa de detecção de 1,32 casos por 10.000 habitantes. Desse total, 21.850 pacientes apresentavam a forma MB Classificação que caracteriza o país como de alta carga para a doença, demonstrando uma taxa de

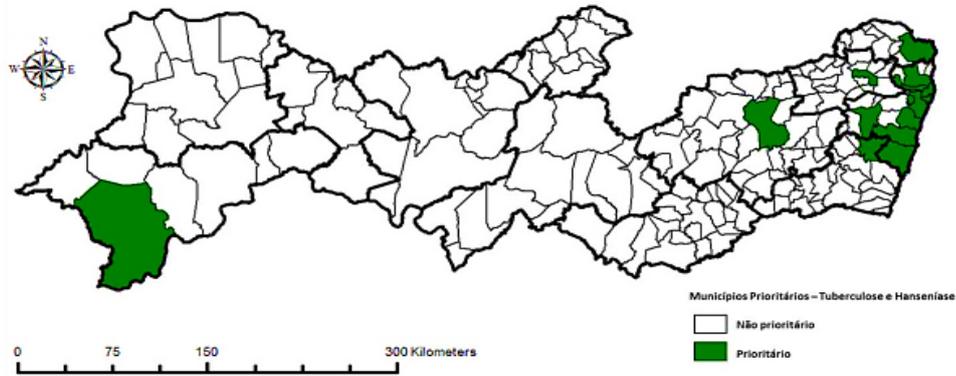
detecção de 13,25/100 mil habitantes, destacando-o como o primeiro em registro de CN da doença nas Américas (WHO,2019).

A epidemia do COVID- 19 tem influenciado no diagnóstico e acompanhamento de muitas doenças no território nacional, não difere nos casos de hanseníase. Contudo, analisando dados preliminares do ano de 2020, mostra-se que o Brasil notificou 13.807 CN da doença. As Unidades da Federação (UF) que apresentam elevadas taxas de detecção de CN, são MT, MA, PA e PE, com mais de 1.000 CN na população, revelam que no Brasil, a distribuição de casos diagnosticados com a doença mostra um perfil heterogêneo (BRASIL, 2021).

Em 2020, na região nordeste foram registrados 5.821/100.000 habitantes novos casos da doença, terceira região que mais notifica. Já em Pernambuco foram registrados 2.158/100.000 hab. CN com taxa de detecção de 22,5 para cada 100.000 hab., o que indica alta endemicidade da doença no território e prevalência oculta de casos; ocupando a 5ª colocação no país quanto a taxa de detecção geral de CN de hanseníase, sendo estes distribuídos no território das doze regionais de saúde.

O município de Petrolina, situado no sertão Pernambucano, mesorregião do Vale do São Francisco é sede da VIII região de saúde e destaca-se nos indicadores de detecção de hanseníase quando comparado a outros municípios do estado. Em 2020, foram notificados 229 casos e apresentou uma taxa de detecção geral de 64, 63 para cada 100.000 habitantes na população geral, município que mais notifica dentre os municípios do estado, ficando atrás apenas da cidade do Recife. Embora essas análises sejam dadas preliminares, essas taxas de detecção se mantêm estável no decorrer dos anos, segundo o MS/SINAN, que classifica o município como hiperendêmico para a doença. Baseado nos indicadores críticos de cura, contatos examinados, avaliação do grau de incapacidade e coeficiente de detecção geral, o município de Petrolina foi incluído nas áreas prioritárias para Hanseníase no Programa SANAR (Figura 7) (PERNAMBUCO, 2021; 2017).

Figura 7: Distribuição geográfica dos municípios prioritários para tuberculose e hanseníase. Pernambuco, 2015-2018.



Fonte: SANAR/SEVS/SES-PE (2017).

A classificação de relação de endemicidade da doença em uma região é realizado através de cálculos matemáticos que resultam um valor numérico da taxa de detecção de CN, mas pode ser levado em consideração ao fato de Petrolina ser rodeada de regiões de extrema pobreza, como também bairros periféricos da cidade, além de ocultar sua prevalência pela falha de cobertura da assistência e da busca ativa dos casos por parte das equipes de saúde da família e assim demorar a diagnosticar os casos aumentando consequentemente os danos sociais, físicos e econômicos para seus munícipes. Características estas que justificam as dificuldades de controle da doença dentro de um determinado território (CARACIOLO, 2019).

A fim de eliminar a doença, a OMS estabeleceu a meta de prevalência de menos de um caso por 10.000 mil habitantes e incentivou os países endêmicos a alcançá-la. Muitos países conseguiram alcançar a meta de casos muito baixos que podem ter interrompido a transmissão da doença na comunidade. A implementação de muitas estratégias encorajou a OMS a redefinir a meta para a hanseníase através da sua eliminação que é definida como interrupção da transmissão. Essa organização ainda em estudo visa desenvolver Procedimentos Operacionais Padrão (POP) para observar essa erradicação da transmissão, nos quais o elemento fundamental para o sucesso é o compromisso com a vigilância pós-eliminação (WHO, 2016).

Diante disso, a OMS estabeleceu estratégia global de hanseníase 2021-2030 no qual menciona os objetivos de zero incapacidade e zero discriminação, essa estratégia é fortemente intitulada Rumo à Zero Hanseníase que visa implementar

roteiro individual 'zero hanseníase' em cada país, bem todos os países endêmicos, ampliar a prevenção da hanseníase juntamente com a detecção ativa e integrada de casos, tratar a hanseníase e suas complicações, prevenir novas incapacidades, combater o estigma e garantir que os direitos humanos sejam respeitados. As ações de interrupção da transmissão e a eliminação da doença estão no centro dessa estratégia (WHO, 2021).

2.9 TRATAMENTO DA HANSENÍASE

As melhores estratégias de controle da hanseníase é o diagnóstico precoce e o tratamento imediato de todos os novos casos de doença com PQT. O tratamento multifármaco desenvolvido na década de 1980 é uma quimioterapia eficaz e tem desempenhado um papel crucial na redução mundial da carga da hanseníase, reduzindo a transmissão entre humanos (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011; SILVA et al., 2021).

Desde a introdução da PQT na década de 1980, a prevalência de casos diagnosticados de hanseníase diminuiu 95%. Esse declínio levou a OMS a declarar a eliminação da hanseníase como um problema de saúde pública, definida como uma prevalência de menos de um paciente com hanseníase por 10.000 habitantes (SMITH et al., 2015).

O tratamento recomendado pela OMS que curou milhões de enfermos desde 1980, é efetivado através da associação de medicamentos PQT, que são elas clofazimina, Dapsona e Rifampicina. Deve ser iniciado logo após diagnóstico, se não houver contraindicações como alergia a algum tipo de medicamento (BRASIL, 2017).

No ano de 2020, a OMS deparou-se com dificuldades em manter os estoques do PQT para paciente MB ADULTOS, tem retardado a implantação de novo esquema de tratamento para pacientes PB, incluindo o uso da clofazimina, com tratamento realizado em seis meses (Nota Técnica N 4/2020-CGDE/DCCI/SVS/MS). No entanto, já foi aprovada a ampliação do uso da medicação claritromicina para o tratamento de pacientes diagnosticados com a doença em situação de resistência medicamentosa, ao tratamento convencional (BRASIL, 2021).

2.10 GENÉTICA E A HANSENÍASE

Há estudos que mostram que embora o fenótipo de susceptibilidade à infecção pelo *M. leprae* seja complexo e influenciado por condições ambientais e fatores do parasita, muitos deles, têm sugerido que fatores do hospedeiro, imunológicos e genéticos, são mais importantes neste contexto do que a capacidade de penetração e multiplicação bacilar. A “polarização” da doença, responsável pela diferenciação entre os subtipos clínicos, tem sido um foco de investigação devido às diferentes respostas imunes nas formas PB e MB. Mas enquanto a doença vem mostrando que está sob forte controle genético, poucos estudos epidemiológicos ou genéticos focam nestas diferenças entre subtipos (LASTORIA, 2014; GASCHIGNARD et al, 2016; MAZINI et al., 2016).

Nos últimos anos, vários genes foram associados com a hanseníase e com as vias de resposta imune inata, e estes estudos convergem na principal hipótese de que os genes estão envolvidos na susceptibilidade à doença, tanto no desenvolvimento da moléstia per si, quanto na evolução para as diferentes formas clínicas. Desta forma é necessário determinar o controle genético da resposta do hospedeiro à bactéria, e desta forma observar a contribuição da genética do hospedeiro para a patogênese da hanseníase (MISCH et al., 2010, MANRY et al., 2017).

Estudos buscam fornecer respostas para o controle genético da resposta do hospedeiro ao *M. leprae*, as repostas tem demonstrado caminhos que determinam que a contribuição genética do hospedeiro pode estar diretamente envolvida com patogênese da hanseníase. A produção da resposta imunológica do hospedeiro, em detrimento à ação de um agente infeccioso variam consideravelmente entre indivíduos e etnias. Embora uma proporção substancial dessas diferenças possa ser atribuída ao meio no qual estão inseridos, a contribuição dos fatores genéticos do hospedeiro está cada vez mais documentada (NEDELEC et al., 2016; QUACH et al., 2016; MANRY et al., 2017).

2.10.1 Polimorfismo de Único Nucleotídeo

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica que envolve vários fatores. Os SNPs em genes relacionados ao sistema imunológico do hospedeiro têm sido sugeridos consistentemente como participantes na suscetibilidade à doença. Diante

desse cenário, alguns desses genes podem possuir mutações, chamadas de polimorfismos de base única (SNPs), que ocorrem quando apenas um nucleotídeo: adenina (A), timina (T), citosina (C) ou guanina (G), nas sequências genéticas, é alterada (SRIPICHAJ; FUCHAROEN, 2007).

Polimorfismos genéticos em inúmeros genes como do toll-like receptor, do fator de necrose tumoral alfa ($TNF\alpha$), da lectina ligadora de manose (*MBL2*), do receptor da vitamina D (*VDR*) já foram descritos como associados às formas clínicas da hanseníase (MENDES et al., 2017).

Estas influências imunológicas e genéticas podem justificar a variável susceptibilidade a doença e prevalência de formas clínicas de acordo com a população estudada (ALVARADO-ARNEZ, 2015; CHAPMAN; HILL, 2012; SASAKI, 2001).

2.10.2 PTX- 3 e Sistema Imune

O sistema imunológico inato é a primeira linha de defesa contra patógenos invasores e danos nos tecidos. A imunidade inata age de forma padronizada e rápida para reconhecer e eliminar esses microrganismos, enquanto a imunidade adaptativa gera respostas antígeno-específicas por tempo mais prolongado. A imunidade inata é composta por um braço celular e um braço humoral. Os protagonistas do braço humoral compreendem o sistema complemento (C) e moléculas solúveis de reconhecimento de padrões (PRMs), como pentraxinas (PTXs), coletinas e ficolinas que estão envolvidos na ligação e absorção de microrganismos, bem como na ativação celular em contato com patógenos (GARLANDA et al,2018; MA et al., 2018).

As PTXs proteínas multifuncionais, são divididas em curtas e longas. As pentraxinas curtas incluem proteína C reativa (PCR) e amilóide sérica P (SAP), enquanto PTX3, PTX4, pentraxina 1 neuronal (NP1) e NP2 pertencem à família longa (BOTTAZZI et al., 2010).

As pentraxinas, como a proteína C-reativa (PCR), a proteína amilóide sérica P (SAP) e a pentraxina-3 (PTX3), desempenham várias funções na imunidade inata e inflamação, sendo capaz de ativar e regular o sistema complemento (através de C1q, MBL e fator H - FH), interagir com partículas microbiana e regular a inflamação. Contudo, as pentraxinas têm uma relação dupla com o complemento (ativação e

inibição), que são baseadas na capacidade dessa proteína longa de interagir com reguladores do complemento. (HAAPASALO; MERI, 2019).

A PTX3 atua como uma opsonina em infecções bacterianas e fúngicas, facilitando o reconhecimento e fagocitose, assim como é capaz de neutralizar partículas virais. Estudos apontam um papel protetor da PTX3 contra vários tipos de infecções fúngicas, bacterianas e virais, incluindo *Aspergillus fumigatus*, *Paracoccidoides brasiliensis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, influenza vírus, *Staphylococcus aureus*, Hepatite C Crônica Viral (HCV) (BOTTAZZI et al., 1997; NAUTA et al., 2003; INFORZATO et al., 2013; FILIPE et al., 2018; GORKA-DYNYSIEWICZ; PAZGAN-SIMON; ZUWALA-JAGIELLO, 2019; ZHANG et al., 2018).

Uma vez ligado, a PTX3 recruta os componentes específicos do complemento podendo ativar as diversas vias, como a via clássica (NAUTA et al., 2003), via de lectina (MA et al, 2009) e via alternativa do complemento (DEBAN et al., 2008), esse recrutamento irá influenciar no tipo de resposta, aumentar a ativação do complemento na função da atividade antimicrobiana ou limitar a sua ativação excessiva.

O sistema complemento é um dos principais mecanismos para que o reconhecimento de patógenos seja convertido em uma resposta imune efetiva contra uma infecção inicial. Este é um sistema de proteínas plasmáticas que podem ser ativadas diretamente por patógenos ou indiretamente através de anticorpos ligados a patógenos, levando a uma cascata de reações que acontecem na superfície do patógeno e gera componentes ativos com várias funções efetoras. O sistema complemento possui 47 proteínas e fragmentos de proteínas que participam das defesas inatas e adquiridas ao opsonizar os patógenos e produzir uma série apropriada de respostas inflamatórias que auxiliam no combate a infecções. Relacionado à fisiopatologia da hanseníase, este sistema desempenha um papel importante, seja através da facilitação da infecção pelo seu papel de opsonização ou por seu papel pró-inflamatório como na exacerbação da reação hansênica. A expressão alterada e deficiência funcional de componentes desse sistema modulam a suscetibilidade a doenças, estabelecido através da resposta imune gerada, e impactando na saúde do indivíduo (RICKLIN et al., 2010).

As variabilidades genéticas em proteínas do complemento podem aumentar a resistência contra patógenos que dependem da fagocitose para iniciar a infecção, como as micobactérias. De fato, existem vários polimorfismos em genes relacionados

ao sistema complemento descritos na literatura e que estão associados à hanseníase, entre eles: lectina ligadora de manose (MBL2), ficolinas (FCN1, FCN2e FCN3), a serina protease associada a eles (MASP2 -manose-binding lectin serine protease 2) e o receptor do complemento 1(CR1, também conhecido como CD35). Mutações nessas moléculas podem influenciar as interações e ter impacto na progressão de doenças (FITNESS et al., 2004; DUPNIK et al., 2015; ANDRADE et al., 2017; BOLDT et al., 2013).

A MBL é uma proteína solúvel responsável pela ativação do sistema complemento através da via da lectina. Além disso, a MBL está envolvida na opsonização de microrganismos para fagocitose e ativação de macrófagos. Níveis elevados dessa proteína podem facilitar a infecção de patógenos intracelulares em células hospedeiras conferindo uma suscetibilidade maior ao indivíduo afetado. Alguns estudos mostraram que a deficiência de MBL indicou proteção em doenças como leishmaniose, tuberculose e hanseníase (TIYO et. Al., 2020)

Como a pentraxina 3 (PTX-3) é um receptor PMR, ela é gerada em locais de inflamação local e é produzida por várias células mieloides (células dendríticas, monócitos, macrófagos, neutrófilos), epiteliais, endoteliais e mesenquimais (fibroblastos e adipócitos), como sinais de resultados pró inflamatório (GARLANDA et al., 2016). Entre essas células mieloides, existem os neutrófilos que desempenham um papel crucial na inflamação localizada devido a sua alta capacidade de serem recrutados de forma rápida para os tecidos lesionados no processo de infecção, e de produzir mediadores que destroem ou inibem o crescimento microbiano (NATHAN et al., 2006). A PTX3 está localizada em grânulos específicos dessas células e pode se localizar em armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), que é secretado em resposta ao reconhecimento de frações microbianas e sinais inflamatórios aumentando os seus níveis séricos. Porém, os neutrófilos que possuem deficiência em PTX3 possuem atividade fagocítica defeituosa (JAILLON et al., 2007).

O gene *PTX3* está localizado no cromossomo 3, organizado em três exons e dois introns, e produz uma glicoproteína multimérica de 381 aminoácidos, composta por uma região N-terminal única e um domínio C-terminal homólogo a outras pentraxinas, como a proteína C reativa (PCR) e o componente amiloide sérico P (SAP) (BREVIARIO et al., 1992; BOTTAZZI et al., 2010; ZENG et al., 2021).

Dois SNPs no *PTX3* (rs1840680 e rs2305619) têm sido associados com alterações nos níveis de *PTX3*, o alelo A para ambos SNPs tem sido associado com

níveis plasmáticos elevados de PTX3. Além disso, o alelo A tem sido associado com maior susceptibilidade a infecções bacterianas e fúngicas. O PTX3 é uma molécula recentemente descoberta e seu mecanismo de ação ainda não está claro. Embora os dados sobre os níveis plasmáticos de PTX3 em doenças inflamatórias sejam consistentes, faltam estudos de polimorfismos *PTX3* associado à hanseníase (CHIARINI et al., 2010; BARBATI et al., 2012; DIAMOND et al., 2012 CUNHA et al., 2014; WÓJTOWICZ et al., 2015; HE et al., 2017; SHENEEF et al., 2017).

Um estudo realizado no Brasil, relatou evidências de que a PTX3 é liberada sistemicamente e no local das lesões de ENH na hanseníase, e que os níveis foram maiores em pacientes apresentando a forma clínica MB. Além disso, análises de biopsia de lesões da pele de pacientes diagnosticados, demonstraram aumento na expressão de PTX3 em lesões de eritema nodoso hansênico. Esse estudo colabora com a hipótese de que a PTX3 pode se tornar um novo alvo molecular na forma mais avançada da doença (MENDES et al., 2017). Portanto, é de fundamental importância que novos estudos sejam realizados para elucidar o papel da PTX3 na hanseníase.

3 JUSTIFICATIVA

A hanseníase é uma doença com alto poder incapacitante se não tratada precocemente. Ainda não está completamente elucidado o porquê alguns indivíduos expostos ao bacilo possuem maior susceptibilidade ao desenvolvimento da doença ou no desenvolvimento de formas clínicas mais graves. Sabe-se que a resposta imune do hospedeiro pode definir, pelo menos em parte, o curso clínico da hanseníase. Sabemos que o genoma humano contém milhões de variações do tipo SNPs e que a resposta imune é regulada geneticamente por essas variações. Portanto, o estudo dessas mutações ao longo do genoma é de fundamental importância para a determinação de fatores associados à suscetibilidade e gravidade de doenças. Estudos confirmam que os polimorfismos de *PTX3* têm sido importantes fatores de risco em diferentes doenças infecciosas. Apesar da conhecida associação dos níveis de *PTX3* com a gravidade de muitas doenças e a relevância desses SNPs para as doenças, no gene *PTX3*, não há dados disponíveis sobre a associação entre os polimorfismos de *PTX3* e a suscetibilidade à hanseníase. Portanto, os fatores imunogenéticos do hospedeiro podem influenciar substancialmente a susceptibilidade e o curso clínico da doença. Este estudo abrirá caminhos para o desenvolvimento de novas pesquisas que possibilitará desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas relacionadas à hanseníase.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Investigar o papel do polimorfismo rs1840680 no gene *PTX3* na susceptibilidade e desenvolvimento de reação hansênica em pacientes com hanseníase.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar os pacientes, assistidos em um centro de referência, com hanseníase de acordo com suas variáveis clínicas;
- Determinar a frequência alélica e genotípica do polimorfismo rs1840680 no *PTX3* em grupo de pacientes com hanseníase;
- Comparar a frequência gênica do polimorfismo rs1840680 no *PTX3* em pacientes com hanseníase e grupo de contactantes;
- Associar o polimorfismo rs1840680 no *PTX3* com o desenvolvimento de reação hansênica;

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DE ESTUDO

O presente trabalho trata-se de um estudo do tipo analítico transversal com grupos de comparação. Foram recrutados pacientes e contactantes diretos, classificados como grupo caso e controle respectivamente, maiores de 18 anos, encaminhados ao Serviço Especializado de Infectologia de Petrolina (SEINPe) com suspeita de hanseníase. O diagnóstico foi realizado baseado em critérios clínicos e/ou laboratoriais através de exame de baciloscopia. Os casos suspeitos que não tiveram confirmação da doença foram incluídos no grupo controle. Os contactantes diretos, do grupo controle, incluem familiares que acompanham os pacientes nas consultas e que possuem convivência prolongada com o diagnóstico da hanseníase, porém, não possuem diagnóstico devido a não apresentarem clínica para a doença.

5.2 CRITÉRIO DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Como Critério de inclusão foram todos os pacientes que aceitaram participar assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), diagnosticado com Hanseníase (PB ou MB), e pacientes sem confirmação da doença, e que possuíam idade igual ou superior a 18 anos. Como critério de exclusão, todos os pacientes que não foram capazes de compreender as explicações e/ou esclarecimentos inerentes a sua participação na pesquisa e pacientes residentes da zona rural que não fazem acompanhamento SEINPe.

5.3 MÉTODO DE COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Após a leitura e assinatura do TCLE os voluntários foram submetidos a uma punção venosa periférica, seguindo as normas de biossegurança. Essa coleta foi realizada na sala de procedimentos com instrumentação necessária para a realização da coleta. A cada paciente foi atribuída uma numeração, garantindo a privacidade e sigilo dos dados. Os dados dos pacientes foram obtidos através de aplicação do formulário e pesquisa em prontuários (caderno de controle dos casos e prontuário eletrônico), caso necessário, para complementação dos dados. A análise desses

dados clínicos e socioepidemiológicos serão apresentados na forma de gráficos e tabelas de frequências, e serão tabulados em planilhas do Programa Microsoft Office Excel®.

O material biológico (sangue) foi coletado por punção venosa a vácuo, em dois tubos: um com anticoagulante (EDTA - do inglês Ethylenediamine tetraacetic acid) para extração do DNA e outro sem anticoagulante para obtenção do soro. O material foi processado e congelado à -80°C no laboratório multiusuário de pesquisa do HU/UNIVASF/EBSERH até o momento da extração de DNA genômico.

5.4 ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS

O DNA das amostras foi extraído a partir de sangue total (EDTA) com o kit PureLink Genomic DNA (Invitrogen™) seguindo as instruções do fabricante. Para detecção dos polimorfismos foi utilizada a metodologia do PCR em tempo real, através de ensaios prontos utilizando o sistema de sondas de hidrólise TAQMAN® (Thermo Fisher), que consiste em sondas marcadas com fluorocromos projetados especificamente para complementar os alelos em estudo. As sondas utilizadas foram rs1840680 (Applied Biosystems), para ensaios de genotipagem de SNPs. As reações foram realizadas em um instrumento RT-qPCR QuantStudio™ 5 (Thermo Fisher) por meio de ensaios de genotipagem pré-designados.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise dos dados foi utilizado o programa SPSS Statistics v.22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). As variáveis contínuas foram analisadas através do teste t-student. Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson e pelo teste exato de Fisher. Os dados categóricos foram expressos em frequência absoluta e percentagem. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa foi submetida à apreciação na Plataforma Brasil - Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Vale do São Francisco – CEP-

UNIVASF, sendo aprovado sob o CAAE nº 11793019.4.0000.5196. Ressalta-se que todos os procedimentos deste estudo estão sendo conduzidos conforme os princípios éticos contidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional em Saúde que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos.

6 RESULTADOS

No período de 2019 a 2021, foram recrutados 190 pacientes para as análises do estudo, no município de Petrolina-PE. De acordo com suas variáveis clínicas, sociodemográficas e epidemiológicas os pacientes foram classificados em 148 casos (PB e MB) e 42 controles (Tabela 1).

Dentre as características, identificamos que para os casos, 56,1% (n=83) eram do sexo masculino, possuindo uma média de idade de aproximadamente 52 anos, residentes principalmente em zona urbana 74,3% (n=110), se autodeclarando da raça parda 65,5% (n=97), considerados com baixo grau de escolaridade (67% (n=99) classificados como analfabetos e possuindo ensino médio incompleto) e possuindo uma renda mensal de até um salário mínimo 77,6% (n=97).

Por outro lado, o grupo controle mostrou uma prevalência maior de mulheres 69,0% (n=29), com média de idade de aproximadamente 45 anos, autodeclaradas pardas 54,8% (n=23), com nível de escolaridade baixo (47,7 % (n=20) analfabetas e com ensino fundamental incompleto) e com renda mensal de até um salário mínimo 77,8% (n=28). Apenas as variáveis idade e sexo foram significativamente diferentes entre os casos e controles.

Tabela 1. Distribuição dos registros sociodemográficos dos pacientes casos e controles atendidos no Serviço de Infectologia de Petrolina (SEINPE) e Unidade Básica de Saúde (UBS), Petrolina, Pernambuco, Brasil, 2019 a 2021.

Variável	Casos (n=148)	Controles (n=42)	Valor de p
Idade (média±DP)	(52,30±14,44)	(44,83±13,79)	0,003
Sexo (%)			
Masculino	83 (56,1%)	13 (31,0%)	0,005
Feminino	65 (43,9%)	29 (69,0%)	
Zona (%)			
Urbana	110 (74,3%)	29 (69,0%)	0,555
Rural	38 (25,7%)	13 (31,0%)	
Raça (%)			
Branca	22 (14,9%)	9 (21,4%)	0,350
Preta	27 (18,2%)	8 (19,0%)	
Parda	97 (65,5%)	23 (54,8%)	
Indígena	2 (4,8%)	2 (1,4%)	
Escolaridade (%)			
Analfabeto	26 (17,6%)	2 (4,8%)	0,140
Ensino Fundamental Incompleto	73 (49,3%)	18 (42,9%)	
Ensino Fundamental Completo	6 (4,1%)	3 (7,1%)	
Ensino Médio Incompleto	5 (3,4%)	2 (4,8%)	
Ensino Médio Completo	27 (18,2%)	9 (21,4%)	
Ensino Superior Incompleto	3 (2,0%)	3 (7,1%)	

Ensino Superior Completo	8 (5,4%)	5 (11,9%)	
Renda mensal (%)			
Até 1 salário-mínimo	97 (77,6%)	28 (77,8%)	
2 a 3 salários-mínimos	23 (18,4%)	5 (13,9%)	0,654
3 a 5 salários-mínimos	4 (3,2%)	2 (5,6%)	
>5 salários-mínimos	1 (0,8%)	1 (2,8%)	

Na análise clínica dos pacientes que possuem diagnóstico da hanseníase podemos observar que prevaleceram pacientes com classificação operacional multibacilar 97,3% (n=144), possuindo classificação clínica do tipo dimorfa 83,8% (n=124), contendo algum tipo de grau de incapacidade 53,8% (n=56), grau 1 ou 2, apresentando reação hansênica tipo 1, 56,3% (n=18). Os pacientes que apresentaram exame de baciloscopia positiva (n=117), apresentaram média do Índice Baciloscópico (IB) de $1,27 \pm 1,73$.

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes diagnósticas com hanseníase Serviço de Infectologia de Petrolina (SEINPE) e Unidade Básica de Saúde (UBS), Petrolina-PE, 2019 a 2021.

Variável	Casos (n=148)
Classificação Operacional (%)	
Paucibacilar	4 (2,4%)
Multibacilar	144 (97,3%)
Classificação Clínica (%)	
Indeterminada	3 (2,0%)
Tuberculoide	4 (2,7%)
Virchowiana	17 (11,5%)
Dimorfa	124 (83,8%)
Grau de Incapacidade	
Grau 0	48 (46,2%)
Grau 1	33 (31,7%)
Grau 2	23 (22,1%)
Reações Hansênicas	
Tipo 1	18 (56,3%)
Tipo 2	14 (48,8%)
IB (média±DP)	117(1,27±1,73)

Com relação à distribuição genotípica dos polimorfismos do PTX3 (rs1840680) entre casos diagnosticados com a hanseníase e os controles, apesar de não revelarem diferença estatisticamente significativa entre as características analisadas, podemos observar uma maior frequência do genótipo G/G nos pacientes casos, (41,9% vs. 28,6%; $p=0,152$), bem como maior frequência do alelo G entre os casos (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição genotípica e alélica do PTX3 entre os pacientes casos e controles atendidos no Serviço de Infectologia de Petrolina (SEINPE) e Unidade Básica de Saúde (UBS), Petrolina, Pernambuco, Brasil, 2019 a 2021.

	Genótipo/Alelo	Casos (n=148)	Controles (n=42)	Valor de p
rs1840680	G/G	62 (41,9%)	12 (28,6%)	G/G vs. A/G+A/A
	A/G	66 (44,6%)	22 (52,4%)	0,152
	A/A	20 (13,5%)	8 (19,0%)	
	G	190 (54,3%)	46 (54,8%)	
	A	106 (45,7%)	38 (45,2%)	

Em relação a distribuição genotípica relacionadas ao quadro de reação hansênica, o genótipo G/G também apresentou maior prevalência em pacientes que apresentaram reação hansênica (56,3% vs. 37,9%/ $p=0,071$) (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição genotípica do PTX3 de acordo com a presença de reação hansênica entre os pacientes casos atendidos no Serviço de Infectologia de Petrolina (SEINPE) e Unidade Básica de Saúde (UBS), Petrolina, Pernambuco, Brasil, 2019 a 2021.

	Genótipo	SIM (n=32)	NÃO (n=116)	Valor de p
rs1840680	G/G	18 (56,3%)	44 (37,9%)	G/G vs. A/G+A/A
	A/G	11 (34,4%)	55 (47,4%)	0,071
	A/A	3 (9,4%)	17 (14,7%)	

7 DISCUSSÃO

O poder patogênico da hanseníase é influenciado por diversos fatores como condição biológica do hospedeiro, característica diretamente correlacionadas com a resposta imune ao bacilo, condições socioeconômicas e fatores ambientais no qual a pessoa está inserida. Em nosso estudo analisamos as características socioepidemiológicas e clínicas, bem como a frequência genotípica do polimorfismo presente no gene *PTX3* dos pacientes e contactantes diretos atendidos em um serviço especializado, no município de Petrolina-PE, e seu impacto no diagnóstico.

Nossos resultados são consistentes com estudos anteriores que analisam o sexo, idade e grau de incapacidade, em que é possível observar que a hanseníase atinge de forma desigual os homens, com idade superior aos 50 anos (RAMOS et al., 2020; BRASIL, 2021), apresentando aumento das deficiências, em decorrência de apresentar elevado grau de incapacidade revelada no momento da avaliação clínica, levantando a hipótese de que o diagnóstico tardio se dá por diversos fatores, entre eles o fato que o homem com idade avançada não acredita que os seus sintomas sejam graves (HENRY et al, 2016), e não procuram o serviço de saúde, pois possuem menor preocupação com a própria saúde e encontram dificuldades de acesso aos serviços públicos (MARCIANO et al., 2018; ALMEIDA et al., 2012; OLIVEITA; ROMANELLI, 1998). Um outro fator que contribui para um diagnóstico clínico tardio é a falta de profissionais nos serviços de saúde para a realização de busca ativa de pacientes contactantes ou de pacientes que residem em regiões hiperendêmicas (PEREZ-SAN et al., 2020).

As dificuldades encontradas pelos pacientes ao longo do surgimento de sintomatologia da doença, ocasionam interferência na vida social e econômica do doente quando estes, ao serem diagnosticados de forma tardia, apresentam incapacidades físicas que negativamente trazem abalos psicossociais em decorrência do estigma atrelado a moléstia que ainda é culturalmente alimentado na nossa sociedade (PASSOS; ARAÚJO, 2021).

Da mesma forma, a frequência de pacientes com etnia auto-relatada "pardo" foi maior em nossa pesquisa, que está associado, segundo estudos, a maiores níveis de privação no Brasil, correlacionado a um aumento de até 40% no risco de doenças, possuindo até o ensino fundamental incompleto (BRASIL, 2021), indicador de baixa escolaridade, com renda mensal de até um salário mínimo, que podem estar

relacionados aos aspectos sociais e às condições de vida. Os baixos níveis de educação impedem que as pessoas acessem melhores condições empregatícias e melhores condições económicas (LOPES; RANGEL, 2014; SOUZA et al., 2018). Esses achados indicam claramente sobre a vulnerabilidade socioambientais desses pacientes para determinação da ocorrência da doença no Brasil que ainda são mantidas, apesar dos esforços que vêm sendo empregados para eliminá-la.

A classificação operacional e clínica de maior predomínio no estudo corroboram com estudos similares, sendo de casos multibacilares, com as formas clínicas dimorfa, apresentando algum grau de incapacidade (COSTA; PINTO; SILVA, 2017) podendo sugerir a ocorrência de transmissão ativa da doença e, conseqüentemente, maior potencial para incapacitar os indivíduos afetados.

Essa doença vem afetando homens e mulheres, grupos etários e classes sociais de forma diferente, emerge das diferenças sociais e produz mais desarmonia entre as populações afetadas. Além disso, também pode ser definida como negligenciada, tanto pelas políticas públicas quanto pelos órgãos de saúde, no que diz respeito a incorporá-la em ações prioritárias de investimento, visto que atinge as populações mais marginalizadas e em situação de extrema vulnerabilidade (PEREIRA et al., 2019).

Estudos afirmam que os polimorfismos *PTX3* estão associados a suscetibilidade a diversas doenças infecciosas, como aspergilose pulmonar em pacientes com DPOC (QIAN et al., 2018), à Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM) em pacientes infectados com o coronavírus 2019 (COVID-19), sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes diagnosticados (KERGET et al., 2021). Ambos os estudos revelam que o genótipo GG estão associados a elevados níveis séricos de *PTX3* comparados a outros genótipos, corroborando para a suscetibilidade a infecções e desenvolvimento subsequente de formas mais graves das doenças, quando comparados a outros genótipos (QIAN et al., 2018; KERGET et al., 2021). Esse mesmo genótipo apresentou-se em valores superiores nos pacientes do que nos controles no nosso estudo.

O *PTX3* está envolvido na ativação do sistema complemento, que estimula a inflamação, estando diretamente relacionada a gravidade da doença, pois recruta células inflamatórias que serão infectadas ainda mais pelo agente infeccioso, atuando como facilitador da infecção (MA et al., 2018). Níveis elevados de *PTX3* foram

observados em infecções pulmonares bacterianas, virais e fúngicas, e essa elevação foi fortemente associada à mortalidade (READING et al., 2008).

Esses níveis elevados na hanseníase podem provocar o desenvolvimento de reação hansênica nos pacientes devido a esse recrutamento desenfreado, podendo estar relacionado a degranulação de neutrófilos que armazenam PTX3 (SUSUKI et al., 2008; LIU et al., 2014). Diante disso, muitos pacientes apresentam lesões cutâneas classificadas como ENH que é uma complicação imunológica e inflamatória da hanseníase MB e acomete aproximadamente 50% dos pacientes com esta apresentação clínica (VOOREND; POST, 2013). A principal característica histológica dessas lesões cutâneas agudas é a presença de neutrófilos (MENDES et al., 2017), e a expressão de mieloperoxidase (MPO) pelos neutrófilos.

Um estudo prévio demonstrou que a PTX3 estava aumentando em pacientes com hanseníase, além de serem encontrados níveis elevados de PTX3 em lesões de pele de pacientes com reação hansênica (MENDES et al., 2017). Esses achados corroboram os resultados encontrados no presente estudo, em que o genótipo G/G, que está associados a níveis aumentados de PTX3, foi mais prevalente no grupo de pacientes com hanseníase e naqueles que desenvolveram reação hansênica.

Portanto, é possível que a PTX3 desempenhe um papel importante na susceptibilidade e desenvolvimento de reação em pacientes com hanseníase. Esse papel pode estar relacionado a função que a PTX3 desempenha na regulação do sistema complemento (MA; GARRED, 2018), uma vez que estudos anteriores já descreveram que o sistema complemento desempenha uma função importante na fisiopatologia da hanseníase (DUPNIK et al., 2015), seja através da facilitação da infecção pelo seu papel de opsonização ou por seu papel pró-inflamatório (GARLANDA et al., 2016) como na exacerbação da reação hansênica.

8 CONCLUSÃO

O presente trabalho investigou pela primeira vez a distribuição genotípica do polimorfismo rs1840680 do *PTX3* em pacientes com hanseníase. Foi observado uma maior frequência do genótipo G/G em pacientes com hanseníase e naqueles que desenvolveram reação hansênica.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo abrem caminho para uma investigação mais profunda do papel da *PTX3* na hanseníase em futuros estudos com um tamanho amostral maior e em outras populações, realização de expressão gênica.

REFERÊNCIAS

ALLES VV, BOTTAZZI B, PERI G, et al. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. **Blood**. 1994 Nov 15;84(10):3483-93. PMID: 7949102.

ALMEIDA MG, et al. Saúde e masculinidade: uma calamidade negligenciada. Anais do IV Congresso Internacional de Estudos sobre Diversidade Sexual e de Gênero da ABEH. 2012

ALVARADO-ARNEZ L.E., AMARAL E.P., SALES-MARQUES C.M.B., et al. (2015) Association of *IL10* Polymorphisms and Leprosy: A Meta-Analysis. **PLoS ONE** 10 (9): Available in: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136282>>. Access on 10 fev 2021.

ANDRADE FA, BELTRAME MH, BINI VB, GONÇALVES LB, BOLDT AB, DE MESSIAS-REASON IJ. Associação de um novo haplotipo FCN3 com altos níveis de ficolin-3 em hanseníase. **PLoS Negl Trop Dis**. 2017 Feb 27;11(2):e0005409. doi: 10.1371/journal.pntd.0005409. PMID: 28241035; PMCID: PMC5344521.

ARAUJO S, FREITAS LO, GOULART LR, GOULART IMB. Evidências moleculares para a rota aérea de infecção do *Mycobacterium leprae* e o papel dos portadores assintomáticos na persistência da hanseníase. **Clin Infect Dis**. 1 de dezembro de 2016; 63 (11): 1412–20. pmid: 27558564

ASGARI F., SUPINO D., PARENTE R. et al.. The Long Pentraxin PTX3 Controls *Klebsiella Pneumoniae* Severe Infection. **Frontiers in Immunology**. V.12. 2021. Disponível em:< <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.666198>>. Acesso em 02/02/2022.

BARBATI, E. et al. Influence of pentraxin 3 (PTX3) genetic variants on myocardial infarction risk and PTX3 plasma levels. **PloS one**, v. 7, n. 12, p. e53030, 2012. ISSN 19326203.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Hanseníase**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília. 1ª edição – 2021. Disponível em:< <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hansenia-se-2021>> Acesso em 16/11/2021.

_____. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase**. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação – CGDE/DCCI/SVS/MS [Internet]. 2021. 92p. Disponível em:< http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20211223_PCDT_Hansenias e.pdf>.

_____. Ministério da Saúde. **Hanseníase, Boletim Epidemiológico, Secretaria de Vigilância em saúde-Ministério da Saúde**, vol.49 n. 4, 2018. Disponível em:

<<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/31/2018-004-Hanseniose-publicacao.pdf>>. Acesso em 10 de mai. de 2020.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública : manual técnico-operacional** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016.

_____. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância das doenças transmissíveis. **Guia prático sobre a hanseníase** [recurso eletrônico] / ministério da saúde, secretaria de vigilância em saúde, departamento de vigilância das doenças transmissíveis. – Brasília: ministério da saúde, 2017. 68 p.: il. Disponível em:<

<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hanseniose-WEB.pdf>>. Acesso em: 11 de fev 2021.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria no. 3.125 de 7 de outubro de 2010. Aprova as diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase** [Internet]. Diário Oficial da União. Brasil: Diário Oficial da União; 2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/portaria_n_3125_hanseniose_2010.pdf> . Acesso em 02 fev 2021.

BREVIARIO, F. et al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. **Journal of Biological Chemistry**, v. 267, n. 31, p. 22190-22197, 1992. ISSN 0021-9258

BOLDT, A.B.W., SANCHEZ, M.I.N., STAHLKE, E.R.S. *et al.* A suscetibilidade à Hanseníase está associada a polimorfismos M-ficolin. **J Clin Immunol** 33, 210-219 (2013). <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9770-4>

BOTTAZZI, B. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. **Annu Rev Immunol**, v. 28, p. 157-83, 2010. ISSN 1545-3278. Available in:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19968561> >. Access on 22 Mai. 2019

BOTTAZZI, B., VOURET-CRAVIARI, V., BASTONE, A., et al. Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. **Journal of Biological Chemistry** 1997;272:32817–23.

BOTTAZZI B, DONI A, GARLANDA C, MANTOVANI A. Uma visão integrada da imunidade inata humoral: pentraxinas como paradigma. **Annu Rev Immunol** . (2010) 28:157-83. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101305

CARACIOLO, M. F. Avaliação de desempenho do programa de controle da Hanseníase em um município endêmico de Pernambuco. Mestrado (Programa de Pós graduação strictu sensu) Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisa Aggeu Magalhães, Recife – PE, p.115, 2019.

CASANOVA JL, ABEL L. Genetic Dissection of immunity to micobacteria: the human model. **Annu Ver Immunol** 2002; n 20. P 581-620.

CASTRO, C; VERAS, R.L. O papel da enfermagem na prevenção das incapacidades físicas na Hanseníase: Uma revisão bibliográfica. Trabalho de Conclusão de Curso para Bacharelado em enfermagem. Centro Universitário São Lucas. Porto Velho, RO. 21p.2019.

CHEN X, ZHA S, SHUI TJ (2021) Apresentando sintomas de hanseníase no diagnóstico: Evidência clínica de um estudo transversal de base populacional. **PLoS Negl Trop Dis** 15 (11): e0009913. Available in: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009913>>. Acess on 09 jan 2021.

CHIARINI, M. et al. PTX3 genetic variations affect the risk of *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis patients. **Genes and immunity**, v. 11, n. 8, p. 665-670, 2010. ISSN 1466-4879.

COSTA RSL, PINTO FASP, SILVA MV. Reported cases of leprosy in the state of acre in the year of 2017. **DêCiênc Foco**. 2019; 3(2):15–25. Available from: <http://revistas.uninorteac.com.br/index.php/DeCienciaemFoco0/article/view/318/91> (accessed 10 March, 2021).

CUNHA, C. et al. Genetic PTX3 deficiency and aspergillosis in stem-cell transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 5, p. 421-432, 2014. ISSN 0028-4793.

DEBAN L, JARVA H, LEHTINEN MJ, BOTTAZZI B, BASTONE A, DONI A, et al. Ligação da pentraxina longa PTX3 ao Fator H: Domínios de interação e função na regulação da ativação do complemento. **J Immunol** . (2008) 181:8433-40. doi: 10.4049/jimmunol.181.12.8433

DEBAN L., RUSSO R.C., SIRONI M., et al. Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3. **Nat Immunol**. 2010 Apr;11(4):328-34. doi: 10.1038/ni.1854. Epub 2010 Mar 7. PMID: 20208538.

DIAMOND, J. M. et al. Variation in PTX3 is associated with primary graft dysfunction after lung transplantation. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 186, n. 6, p. 546-552,2012. ISSN 1535-4970.

DONI A, MICHELA M, BOTTAZZI B, et al. Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN-gamma. **J Leukoc Biol**. 2006 Apr;79(4):797-802. doi: 10.1189/jlb.0905493. Epub 2006 Feb 3. PMID: 16461742.

DONI A., PERI G., CHIEPPA M., et al. Production of the soluble pattern recognition receptor PTX3 by myeloid, but not plasmacytoid, dendritic cells. **Eur J Immunol**. 2003 Oct;33(10):2886-93. doi: 10.1002/eji.200324390. PMID: 14515272.

DUPNIK K.M., BAIR T.B., MAIA A.O., et al. Transcriptional changes that characterize the immune reactions of leprosy. **J Infect Dis**. 2015 May 15;211(10):1658-76. doi: 10.1093/infdis/jiu612. Epub 2014 Nov 14. PMID: 25398459; PMCID: PMC4425823.

FILIFE, J. et al. Pentraxin 3 is up-regulated in epithelial mammary cells during *Staphylococcus aureus* intra-mammary infection in goat. **Comparative Immunology, Microbiology And Infectious Diseases**, [s.l.], v. 59, p.8-16, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2018.08.007>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30290890>>. Acesso em: 19 maio 2019.

FINEZ MA SS. Identificação do grau de incapacidades em pacientes portadores de Hanseníase através da avaliação neurológica simplificada. **J Heal Sci Inst** [Internet]. 2011;29(3):171–5. Disponível em: <http://www.unip.br/comunicacao/publicacoes/ics/edi-coes/2011/03_julset/V29_n3_2011_p171-175.pdf>. Acesso em: 20 de jan 2021.

FITNESS J., FLOYD S., WARNDORFF D.K., et al. Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. **Am J Trop Med Hyg**. 2004 Sep;71(3):330-40. PMID: 15381816.

FONTES A.N.B., LIMA L.N.G.C., MOTA R.M.S., et al. (2017) Genotipagem do *Mycobacterium leprae* para melhor compreensão da transmissão da hanseníase em Fortaleza, Nordeste do Brasil. **PLoS Negl Trop Dis** 11 (12): e0006117. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006117>>. Acesso em: 14 de Set 2021.

FROES LAR JR, TRINDADE MAB, SOTTO MN. Immunology of leprosy. **Int Rev Immunol**. 2020 Nov 26:1-21. doi: 10.1080/08830185.2020.1851370. Epub ahead of print. PMID: 33241709.

GAMA R.S., GOMIDES T.A.R., GAMA C.F.M., et al. Alta frequência de detecção de DNA de *M. leprae* em contatos domiciliares assintomáticos. **BMC Infect Dis**. 2 de dez 2018; 18 (1): 153. pmid: 29609530

GARLANDA, C. et al. PTX3, a humoral pattern recognition molecule at the interface between microbe and matrix recognition. **Current opinion in immunology**, v. 38, p. 39-44, 2016. ISSN 0952-7915. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.11.002>>. Access on 07 dez 2021

GARLANDA C, BOTTAZZI B, MAGRINI E, INFORZATO A, MANTOVANI A. Ptx3, uma molécula de reconhecimento de padrão humoral, na imunidade inata, reparo tecidual e câncer. **Fisiol Rev**. (2018) 98:623-39. doi: 10.1152/physrev.00016.2017

GASCHIGNARD, J., GRANT, A.V., THUC, N. VAN., et al. Pauci- and Multibacillary Leprosy: Two Distinct, Genetically Neglected Diseases. **PLoS Negl Trop Dis** [Internet] 2016;10(5):e0004345. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004345>

GÓMEZ, Libardo J *et al.* Estigma, restrição de participação e sofrimento mental em pacientes afetados por hanseníase, leishmaniose tegumentar e doença de Chagas: um estudo piloto em duas regiões co-endêmicas do leste da Colômbia. **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene**, Colombia, v. 114, n. 7, p. 476-482, 13 fev. 2020. Mensal. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article/114/7/476/5734980>. Acesso em: 16 dez. 2021.

GORKA-DYNYSIEWICZ , J., PAZGAN-SIMON, M., ZUWALA-JAGIELLO, J., Pentraxin 3 Detects Clinically Significant Fibrosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis C. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2019, p.1-11, 2 abr. 2019. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/2639248>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6466943/>>. Acesso em: 22 maio 2019.

HAAPASALO K., MERI S. Regulation of the Complement System by Pentraxins. **Front Immunol**. 2019 Aug 2;10:1750. doi: 10.3389/fimmu.2019.01750. PMID: 31428091; PMCID: PMC6688104.

HANSEN G.A. Sobre a Etiologia da Hanseníase. *Br Foreign Medico-surgical Rev*. 1875 Abr; 55 (110): 459–89.

HE, QIAN *et al.* Pentraxin 3 Gene Polymorphisms and Pulmonary Aspergillosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 66, n. 2, p.261-267, 19 ago. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix749>. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29020397>>. Access on 20 maio 2019.

HENRY M., GALAN N., TEASDALE K., *et al.* (2016) Fatores que contribuíram para o atraso no diagnóstico e transmissão contínua da hanseníase no Brasil – Estudo Exploratório, Quantitativo, Baseado em Questionários. **PLoS Negl Trop Dis** 10(3): e0004542. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004542>

INFORZATO, A. *et al.* PTX3 as a paradigm for the interaction of pentraxins with the complement system. **Seminars in immunology**, 2013, Elsevier. p.79-85.

JAILLON S., PERI G., DELNESTE Y., *et al.* The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps . **J Exp Med** 16 April 2007; 204 (4): 793–804. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20061301>

JAILLON S., MOALLI F., RAGNARSDOTTIR B., *et al.* The humoral pattern recognition molecule PTX3 is a key component of innate immunity against urinary tract infection. **Immunity**. 2014 Apr 17;40(4):621-32. doi: 10.1016/j.immuni.2014.02.015. PMID: 24745336.

JEANNIN P., BOTTAZZI B., SIRONI M., *et al.* Complexity and complementarity of outer membrane protein A recognition by cellular and humoral innate immunity receptors. **Immunity**. 2005 May;22(5):551-60. doi: 10.1016/j.immuni.2005.03.008. PMID: 15894273.

KAMATH S., et al. Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy. **J Am Acad Dermatol**. 2014 Oct;71(4):795-803. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.034. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24767732.2.7

KAPLAN G., COHN ZA. Regulation of cell-mediated immunity in lepromatous leprosy. **Lepr Ver**. 1986; 57 Suppl 2: 199-202.

KERGET F., KERGET B., KAHRAMAN Ç.Y., et al. Evaluation of the relationship between pentraxin 3 (PTX3) rs2305619 (281A/G) and rs1840680 (1449A/G) polymorphisms and the clinical course of COVID-19. **J Med Virol**. 2021;1-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.27238>

KIRCHHEIMER W.F., STORRS E.E., BINFORD C.H. Tentativas de estabelecer o Tatu (*Dasypus novemcinctus* linn.) Como modelo para o estudo da hanseníase. II. Achados histopatológicos e bacteriológicos post-mortem na hanseníase lepromatóide no Tatu. **Int J Lepr Outro Mycobact Dis**. 1972; 40 (3): 229–42. pmid: 4574269

KUNDAKCI N., ERDEM C. Hanseníase: um grande imitador. **Clin Dermatol**. 2019; 37: 200–212. pmid: 31178103

LASTÓRIA, J.C., DE ABREU, M.A.M.M. Leprosy: Review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1. **An Bras Dermatol** 2014;89(2):205–18. PMCID: PMC4008049. pmid: 24770495

LEE G.W., LEE T.H., VILCEK J. TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins. **J Immunol**. 1993 Mar 1;150(5):1804-12. PMID: 7679696.

LIMA H.M.N., et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase atendidos em Centro de Saúde em São Luís, MA. **Rev Bras Clin Med** [Internet]. 2010;8(4):323–7. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n4/a007.pdf>>. Acesso em 02 fev 2021.

LIU S, QU X, LIU F, WANG C. Pentraxin 3 as a prognostic biomarker in patients with systemic inflammation or infection. **Mediators Inflamm**. 2014;2014:421429. doi: 10.1155/2014/421429. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25530683; PMCID: PMC4235333.

LOPES V.A.S., RANGEL E.M. Leprosy and social vulnerability: an analysis of the socioeconomic profile of users in irregular treatment. *Saúde Debate*. 2014; 38(103):817–829. Available from: <https://doi.org/10.5935/0103-1104.20140074>

MA Y.J., DONI A., HUMMELSHOJ T., et al. Synergy between ficolin-2 and pentraxin 3 boosts innate immune recognition and complement deposition. **J Biol Chem**. 2009 Oct 9;284(41):28263-28275. doi: 10.1074/jbc.M109.009225. Epub 2009 Jul 24. PMID: 19632990; PMCID: PMC2788878.

- MAYMONE M.B.C., et al. Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. **J Am Acad Dermatol**. 2020 Jul;83(1):1-14. doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.080. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32229279.
- MANRY J., NÉDÉLEC Y, FAVA VM, et al. (2017) Decifrando o controle genético da expressão gênica após estimulação do antígeno do *Mycobacterium leprae*. **PLoS Genet** 13 (8): e1006952. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006952>
- MARCIANO L.H.S.C., et al. Epidemiological and geographical characterization of leprosy in a Brazilian hyperendemic municipality. **Cad Saude Publica**. 2018; 34:e00197216. Available from: pmid:30133668
- MARTINS, A.C.C., et al . Estudo da mucosa nasal de contatos de hanseníase, com positividade para o antígeno glicolípido fenólico 1. **Braz. j. otorhinolaryngol. (Impr.)**, São Paulo, v. 76, n. 5, p. 579-587, Oct. 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S1808-86942010000500008>. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942010000500008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 10 Fev. 2021.
- MARTINEZ, A.N; et al. Evaluation of qPCR-Based Assays for Leprosy Diagnosis Directly in Clinical Specimens. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 10, p. e1354, 2011. Disponível: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/16786/2/alejandra_martinez_etal_IOC_2011.pdf. Acesso em: 14/03/20.
- MAZINI, P. S et al. Gene Association with Leprosy: A Review of Published Data. **Frontiers in Immunology**. V 6. p.658, 2016. Disponível em:<<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2015.00658>>. Acesso em 01/02/2022.
- MENDES, M. A., et al. Elevated Pentraxin-3 Concentrations in Patients With Leprosy: Potential Biomarker of Erythema Nodosum Leprosum. **The Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 216, n. 12, p.1635-1643, 3 jun. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jix267>. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/article/216/12/1635/3861156>>. Acesso em: 20 maio 2019.
- MISCH, E.A., BERRINGTON. W.R., VARY, J.C.J., HAWN, T.R. Leprosy and the human genome. **Microbiol Mol Biol Rev** 2010;74(4):589–620.
- MODLIN, R.L. The innate immune response in leprosy. **Curr Opin Immunol**, Los Angeles, v. 22, n. 1, p. 48-54, fev. 2010.
- MOHAN S, FAIRLEY JK. A Challenging Case of Domestically Acquired Leprosy in the Southern United States. **Open Forum Infect Dis**. 2020;7(3). pmid:32190708.
- NAAZ F, MOHANTY PS, BANSAL AK, KUMAR D, GUPTA UD. Desafios além da eliminação na hanseníase. **Int J Mycobacteriol**. 2017; 6: 222–228. pmid: 28776519

NAUTA, A. J. et al. Recognition and clearance of apoptotic cells: a role for complement and pentraxins. **Trends in immunology**, v. 24, n. 3, p. 148-154, 2003. ISSN 1471-4906.

NAUTA AJ, et al. Caracterização bioquímica e funcional da interação entre pentraxina 3 e C1q. **Eur J Immunol** . (2003) 33:465-73. doi: 10.1002/immu.200310022

NATHAN C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. **Nat Rev Immunol**. 2006 Mar;6(3):173-82. doi: 10.1038/nri1785. PMID: 16498448.

NATH, I.; SAINI, C.; VALLURI, V.L. Immunology and challenges in leprosy. **Clinics in Dermatology**, Nova Dheli, v. 33, n.1, p. 90-98, jan. 2015.

NEDELEC Y., et al. Ancestralidade genética e seleção natural determinam diferenças populacionais nas respostas imunológicas aos patógenos. *Célula*. 2016; 167 (3): 657–69 e21. pmid: 27768889.

OLIVEIRA MHP, ROMANELLI G. Os efeitos da hanseníase em homens e mulheres: um estudo de gênero. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 1998; 14 (1): 51–60. Available from: pmid:9592211

PASSOS, A.L.V; ARAÚJO, L.F. Representações sociais da hanseníase: um estudo psicossocial com moradores de um antigo hospital colônia. *INTERAÇÕES*, Campo Grande, MS, v. 21, n. 1, p. 93-105, jan./mar. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20435/inter.v21i1.1944>. Acesso: 11/12/21.

PEREIRA TM, SILVA LMS, DIAS MAS, MONTEIRO LD, SILVA MRF, ALENCAR OM. Temporal trend of leprosy in a region of high endemicity in the Brazilian Northeast. **Rev Bras Enferm**. 2019; 72(5):1356–1362. Available from: pmid:31531662

PEREZ-SAN MARTIN S, SUBERVIOLA B, GARCIA-UNZUETA MT, LAVIN BA, CAMPOS S, SANTIBAÑEZ M (2020). Prognostic value of plasma pentraxin 3 levels in patients with septic shock admitted to intensive care. **PLOS ONE** 15(12): e0243849. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243849>

PERNAMBUCO. Secretaria Estadual de Saúde. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico, Hanseníase**. 2021.

QIAN HE, et al. Pentraxin 3 Gene Polymorphisms and Pulmonary Aspergillosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients, **Clinical Infectious Diseases**, Volume 66, Issue 2, 15 January 2018, Pages 261–267, <https://doi.org/10.1093/cid/cix749>

QUACH H., et al. Genetic Adaptation and Neandertal Admixture Shaped the Immune System of Human Populations. *Cell*. 2016 Oct 20;167(3):643-656.e17. doi: 10.1016/j.cell.2016.09.024. PMID: 27768888; PMCID: PMC5075285.

RAMOS ACV, YAMAMURA M, ARROYO LH, POPOLIN MP, CHIARAVALLI NETO F, PALHA PF, ET al. (2017) Spatial clustering and local risk of leprosy in São

Paulo, Brazil. PLOS Neglected Tropical Diseases 11(2): 0005381. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005381>

RAMOS ACV, et al. Magnitude of social determinants in high risk areas of leprosy in a hyperendemic city of northeastern Brazil: An ecological study. **Leprosy Rev.** 2020; 91:41–55. Available from: <https://doi.org/10.47276/lr.91.1.41>

REA, T.H.; MODLIN, R.L. Leprosy. In: FREEDBERG, I.M.; EISEN, A.Z.; WOLF, K.; AUSTEN, K.F.; GOLDSMITH, L.A.; KATZ, S. **Fitzpatrick's Dermatology in general Medicin.** 8. ed. Nova Iorque: Medicine & Health Science Books, 2010. v. 2, p.178796.

RESS RFW (1985). **The microbiology of leprosy.** In: Hastings RC (ed) Leprosy, Its edition, Churchill Livingstone Inc, New York, p, 31-52.

READING P.C., et al. Antiviral activity of the long chain pentraxin PTX3 against influenza viruses. **J Immunol.** 2008 Mar 1;180(5):3391-8. doi: 10.4049/jimmunol.180.5.3391. PMID: 18292565.

RICKLIN, D., HAJISHENGALLIS, G., YANG, K. *et al.* Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. **Nat Immunol** 11, 785–797 (2010). <https://doi.org/10.1038/ni.1923>

ROCHA, S., VALENTE, MJ, COIMBRA, S. *et al.* Interleukin 6 (rs1800795) and pentraxin 3 (rs2305619) polymorphisms-association with inflammation and all-cause mortality in end-stage-renal disease patients on dialysis. **Sci Rep** 11, 14768 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94075-x>

ROSA GR, LIMA MM, BRITO WI, MOREIRA AM. Análise da completude do grau de incapacidade em hanseníase da Regional de Saúde de Rondonópolis/MT. **Revista Gestão & Saúde** [Internet]. 2016 [acesso em: 17 fev 2021];7(1):82-95. Disponível em:< <http://dx.doi.org/10.18673/gs.v7i1.22068>>. Acesso em 11 de fev 2021.

RIDLEY DS, JOPLING WH (1966) Classification of leprosy according to immunity: a five-group system . International Journal of Leprosy Other Mycobact. Doença 34: 255–273.

RODRIGUES LC, LOCKWOOD DN. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **Lancet Infect Dis.** 2011 Jun;11(6):464-70. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70006-8. PMID: 21616456.

SASAKI, S., TAKESHITA, F., OKUDA, K., ISHII, N. Mycobacterium leprae and leprosy: a compendium. **Microbiol Immunol** 2001;45(11):729–36.

SCOLLARD DM, ADAMS LB, GILLIS TP, KRAHENBUHL JL, TRUMAN W, WILLIAMS DL. The continuing challenges of leprosy. **Clin Microbiol Rev.** 2006 Apr;19(2):338-81. doi: 10.1128/CMR.19.2.338-381.2006. PMID: 16614253; PMCID: PMC1471987.

SCOLLARD DM, MARTELLI CM, STEFANI MM, MAROJA MDE F, VILLAHERMOSA L, PARDILLO F, et al. Risk factors for leprosy reactions in three endemic countries. **Am J Trop Med Hyg.** 2015;92(1):108–14. pmid:25448239

SHARMA R, SINGH P, LOUGHRY WJ, LOCKHART JM, INMAN WB, DUTHIE MS, et al. Zoonotic Leprosy in the Southeastern United States. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(12):2127–34. Epub 2015/11/20. pmid:26583204; PubMed Central PMCID: PMC4672434.

SHENEEF, Abeer et al. Pentraxin 3 Genetic Variants and The Risk of Active Pulmonary Tuberculosis. **Egyptian Association Of Immunologists**, Egypt, v. 24, n. 1, p.21-27, jan. 2017.

SHEPARD CC. Multiplication of Mycobacterium leprae in the footpad of mice . *Int J Lepr.* 1962; 30 (3): 291–306.

SILVA CML, BERNARDES FILHO F, VOLTAN G, SANTANA JM, LEITE MN, LIMA FR, et al. (2021) Innovative tracking, active search and follow-up strategies for new leprosy cases in the female prison population. **PLOS Neglected Tropical Diseases** 15(8): e0009716. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009716>

SMITH WC, VAN BRAKEL W., GILLIS T., SAUNDERSON P., & RICHARDUS JH (2015). The missing millions: a threat to the elimination of leprosy. **PLoS Negl Trop Dis.** 2015 Apr 23;9(4):e0003658. doi: 10.1371/journal.pntd.0003658. PMID: 25905706; PMCID: PMC4408099.

SOUZA EA, FERREIRA AF, BOIGNY RN, ALENCAR CH, HEUKELBACH J, MARTINS-MELO FR, et al. Leprosy and gender in Brazil: trends in an endemic area of the Northeast region, 2001–2014. **Rev Saude Publica.** 2018; 52(20). Available from: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2018052000335>

SRIPICHAJ, Orapan; FUCHAROEN, Suthat. Genetic Polymorphisms and Implications for Human Diseases. **J Med Assoc Thai.** Tailândia, p. 394-401. mar. 2007. Disponível em:
<https://www.researchgate.net/publication/6430953_Genetic_polymorphisms_and_implications_for_human_diseases?enrichId=rgreq-10ba72a6c5277f470cd27c2b0d588701-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzY0MzA5NTM7QVM6MTAzNDI3OTI5NTQyNjY4QDE0MDE2NzA1NDg4Njc%3D&el=1_x_3&_esc=publicationCoverPdf>. Acesso em: 20 maio 2019.

STORRS EE. The nine-banded armadillo: a model for leprosy and other biomedical research. **Int J Lepr Other Mycobact Dis.** 1971;39(3):703–14. Epub 1971/07/01. pmid:5169923.

SUZUKI S, TAKEISHI Y, NIIZEKI T, KOYAMA Y, KITAHARA T, SASAKI T, SAGARA M, KUBOTA I. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. **Am Heart J.** 2008 Jan;155(1):75-81. doi: 10.1016/j.ahj.2007.08.013. Epub 2007 Sep 27. PMID: 18082493.

TIYO B.T., VENDRAMINI E.C.L., DE SOUZA V.H., et al. Association of MBL2 Exon 1 Polymorphisms With Multibacillary Leprosy. **Front Immunol.** 2020;11:1927. Published 2020 Sep 3. doi:10.3389/fimmu.2020.01927

TRUMAN R. Leprosy in wild armadillos. **Lepr Rev.** 2005;76(3):198–208. Epub 2005/10/27. pmid:16248207.

VOOREND CG, POST EB. A systematic review on the epidemiological data of erythema nodosum leprosum, a type 2 leprosy reaction. **PLoS Negl Trop Dis.** 2013 Oct 3;7(10):e2440. doi: 10.1371/journal.pntd.0002440. PMID: 24098819; PMCID: PMC3789767.

WALSH GP, MEYERS WM, BINFORD CH, GERONE PJ, WOLF RH, Leininger JR. Leprosy—a zoonosis. **Lepr Rev.** 1981;52 Suppl 1:77–83. Epub 1981/12/01. pmid:7339400

WHO. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030. Geneva: World Health Organization, 2020.

_____. World Health Organization. **Global leprosy strategy 2016-2020: accelerating towards a leprosy-free world** [Internet]. New Delhi: World Health Organization; 2016 [cited 2018 Oct 19]. 20 p. Available in: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208824/9789290225096_en.pdf?sequence=14&isAllowed=y>. Access on 15 May 2019.

_____. Global update on leprosy (leprosy), 2019: time to step up prevention initiatives. *Wkly Epidemiol Rec.* 2020; 95: 417–440.

_____. Geneva: WHO; 2020. Weekly epidemiological record. Available from: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334140/WER9536-eng-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>>. Access on 15 jul 2021.

_____. Global Leprosy Strategy 2021–2030 “Towards zero leprosy”. New Delhi: World Health Organization, Regional Office for Southeast Asia; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <<https://www.who.int/pt/publications/i/item/9789290228509>>. Access in 21 nov 2021.

_____. Global priority countries were initially derived in 2016 from a composite index using parameters such as prevalence, new case detection, proportions of female child and G2D cases. The countries are Angola, Bangladesh, Brazil, Comoros, Côte d’Ivoire, Democratic Republic of the Congo, Egypt, Ethiopia, Federated States of Micronesia, India, Indonesia, Kiribati, Madagascar, Mozambique, Myanmar, Nepal, Nigeria, Philippines, Somalia (added in 2018), South Sudan, Sri Lanka, Sudan, United Republic of Tanzania. Source: Global Leprosy update, 2018: moving towards a leprosy free world, *Weekly Epidemiological Record.* 2019, 94(35-36), 389–412 <http://www.who.int/wer>. Available

from:<<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326775/WER9435-36-en-fr.pdf?ua=1>>. Access in 05 jul 2021

WÓJTOWICZ, A. et al. PTX3 Polymorphisms and invasive mold infections after solid organ transplantation. **Clinical Infectious Diseases**, p. civ386, 2015. ISSN 1058-4838.

ZENG Q, TANG T, HUANG B, et al. rs1840680 polimorfismo de nucleotídeo único em Pentraxin 3: um potencial biomarcador protetor de pneumonia grave adquirida na comunidade. **Jornal de Pesquisa Médica Internacional**. abril de 2021.
doi: [10.1177/03000605211010621](https://doi.org/10.1177/03000605211010621)

ZHANG, Jie et al. Early expression of PTX3 in *Aspergillus fumigatus* infected rat cornea. **International Journal Of Ophthalmology**, [s.l.], p.1084-1089, 18 jul. 2018. Press of International Journal of Ophthalmology (IJO Press).
<http://dx.doi.org/10.18240/ijo.2018.07.02>. Available
from:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30046521>>. Access in 22 maio 2019.



APÊNDICE
Formulário para Perfil Clínico e Epidemiológico



REGISTRO DE PACIENTES COM HANSENÍASE		
DATA DE COLETA: ____/____/____	Nº DO PACIENTE:	CNS:
NOME COMPLETO:		
DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____	IDADE:	SEXO: () MASC. () FEM.
RAÇA: BRANCO () PRETO () PARDO () INDÍGENA ()		CASO () CONTROLE ()
ENDEREÇO:		
ESTADO CIVIL: CASADO/UNIÃO ESTÁVEL () SEPARADO () VIÚVO () SOLTEIRO ()		CELULAR:
STATUS DO PACIENTE: NOVO/ EM TRATAMENTO () RETORNO APÓS A INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO () RECIDIVA ()		
ANO DO INÍCIO DOS SINTOMAS:	ANO DO INÍCIO DO TRATAMENTO:	
NÚMERO DE LESÕES CUTÂNEAS COM/SEM PERDA DE SENSIBILIDADE: <5 () >5 ()	PESSOAS DOENTES NO DOMICÍLIO: S () N ()	
CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA: INDETERMINADA () TUBERCULÓIDE () DIMORFA () VIRCHOWIANA ()		
CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL: PB () MB ()		GRAU DE INCAPACIDADE: 0 () 1 () 2 () NA ()
REAÇÕES: SR () T1 () T2 ()	TRATAMENTO EXTRA:	NERVOS AFETADOS:
RENDA MENSAL: ATÉ 1 SALÁRIO () DE 1 A 3 SALÁRIOS () DE 3 A 5 SALÁRIOS () ACIMA DE 5 SALÁRIOS ()		
ESCOLARIDADE: ANALFABETO () ENSINO FUNDAMENTAL INCOMPLETO () ENSINO FUNDAMENTAL COMPLETO () ENSINO MÉDIO INCOMPLETO () ENSINO MÉDIO COMPLETO () ENSINO SUPERIOR INCOMPLETO () ENSINO SUPERIOR COMPLETO ()		
ASSINATURA DO RESPONSÁVEL:		
MÉDICO(A) RESPONSÁVEL PELO DIAGNÓSTICO:		

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do PTX3 na susceptibilidade e classificação operacional da hanseníase

Pesquisador: Rodrigo Feliciano do Carmo

Área Temática: Genética Humana;

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 1

CAAE: 11793019.4.0000.5196

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A CIENCIA E TECNOLOGIA - FACEPE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.304.108

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa está ligado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Biológicas da UNIVASF e a sua equipe executora é composta por: Rodrigo Feliciano do Carmo (Pesquisador responsável), Elisandra Micaela do Nascimento, Thaise Vieira de Andrade, Talliane Santos Matos Ferreira e Renata Clesia Feitosa Viana (equipe de pesquisa), todos devidamente cadastrados em Plataforma Brasil. O projeto contempla todas as seções essenciais para a análise ética.

Resumo dos autores:

"A hanseníase é uma doença infectocontagiosa causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*, de evolução lenta, com diversas de manifestações clínicas. Possui alto potencial incapacitante que por sua vez está diretamente relacionado ao poder imunogênico do *M. leprae*. Alguns indivíduos expostos ao bacilo são susceptíveis ao desenvolvimento de manifestações clínicas diversas que podem estar relacionados com a susceptibilidade genética. As diferentes influências de polimorfismos em genes associados a imunidade podem justificar a variabilidade na susceptibilidade a doença e prevalência de certas formas clínicas. A pentraxina-3 (PTX-3) é um

Endereço: Avenida José de Sá Marçoba, s/n
Bairro: Centro **CEP:** 56.304-305
UF: PE **Município:** PETROLINA
Telefone: (87) 3101-6896 **Fax:** (87) 3101-6896 **E-mail:** cep@univasf.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO



Continuação do Formos: 3.384.100

receptor de reconhecimento padrão solúvel que desempenha várias funções na imunidade inata e inflamação, podendo exercer um papel importante na susceptibilidade e progressão da hanseníase. O objetivo do presente estudo é investigar o papel do PTX3 na susceptibilidade e classificação operacional da hanseníase. Trata-se de um estudo analítico transversal com grupos de comparação. A população alvo serão todos os pacientes diagnosticados com hanseníase atendidos na cidade de Petrolina -PE. O sangue será coletado por punção venosa a vácuo, para posterior obtenção do material genético do indivíduo. Os estudos de expressão gênica serão realizados através de RNA extraído de tecido cutâneo. O projeto será submetido ao comitê de ética e deontologia da UNIVASF. Os resultados esperados são associar polimorfismos do PTX3 e seus níveis de expressão com a susceptibilidade e classificação operacional da hanseníase, e com isso fornecer subsídios para elucidação de mecanismos imunopatológicos associados à doença."

Objetivo da Pesquisa:

2. Os objetivos estão bem delineados, são exequíveis, estão em acordo com a metodologia proposta e podem ser atingidos no prazo estipulado pelo cronograma.

OBJETIVOS:

Objetivo geral

Investigar o papel do PTX3 na susceptibilidade e classificação operacional da hanseníase.

Objetivos específicos

Caracterizar os pacientes com hanseníase de acordo com suas variáveis clínicas;

Determinar a frequência alélica e genotípica de polimorfismos do PTX3 em grupo de pacientes com hanseníase;

Determinar os níveis de expressão da PTX3 em lesões de pacientes com hanseníase;

Comparar a frequência gênica de polimorfismos do PTX3 e sua expressão em pacientes com hanseníase e grupo de controles saudáveis;

Comparar a frequência gênica de polimorfismos do PTX3 e sua expressão em pacientes com hanseníase paucibacilar e multibacilar;

Endereço: Avenida José de Sá Manoela, s/n
Bairro: Centro CEP: 56.304-205
UF: PE Município: PETROLINA
Telefone: (87)2101-6896 Fax: (87)2101-6896 E-mail: cep@univasf.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO



Continuação do Formulário: 3.384.108

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

3. Foi realizada uma análise dos riscos pertinente, com previsão de estratégias para minimizá-los, assim como foram apresentados os potenciais benefícios que a pesquisa pode propiciar aos seus participantes.

Avaliação dos Riscos:

Toda a pesquisa com seres humanos envolve riscos. A participação do paciente nesta pesquisa não infringe as normas legais e éticas, bem como os pesquisadores estarão atentos aos riscos e/ou desconfortos a que possa existir, tais como constrangimento, aborrecimento ou desconforto. Neste projeto, os riscos são o possível constrangimento em responder ao questionário, e desconforto durante o procedimento de punção venosa à vácuo. De forma a minimizar os possíveis impactos destes eventuais riscos a coleta do material biológico será realizada através da técnica asséptica padrão e em ambiente que mantenha a integridade da paciente em sala privativa. Além disso, as pesquisadoras envolvidas diretamente nas coletas receberão um treinamento adequado para que possam realizar técnicas seguras e informar com clareza todos os detalhes e objetivos da coleta realizada, de forma a evitar possíveis frustrações dos entrevistados. Será esclarecido que os pacientes poderão interromper a coleta das informações e do material biológico e avaliar junto ao mesmo a possibilidade de suspensão de sua participação no estudo, levando-se em consideração o bem-estar do participante. Caso necessário, e se o participante apresentar algum mal-estar em decorrência da coleta e que persista após todos os procedimentos de acolhimento, será garantido assistência integral e imediata, pelo tempo em que se fizer necessário, para que haja o restabelecimento de quaisquer danos que se instaurarem em decorrência da participação no estudo, o que inclui o ressarcimento de eventuais despesas. E caso a participante se sinta prejudicada materialmente, em decorrência da pesquisa, poderá solicitar indenização e ressarcimento dos gastos, de acordo com a legislação vigente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

4. O projeto apresenta adequadamente os seguintes itens: tema, objeto da pesquisa, relevância social, local de realização da pesquisa, população a ser estudada, garantias éticas aos participantes da pesquisa, método a ser utilizado, cronograma, orçamento, critérios de inclusão e não inclusão dos participantes da pesquisa, critérios de encerramento ou suspensão de pesquisa e divulgação dos resultados do estudo.

Endereço: Avenida José de Sá Manoela, s/n
Bairro: Centro CEP: 56.304-365
UF: PE Município: PETROLINA
Telefone: (87)2101-6886 Fax: (87)2101-6886 E-mail: cep@univasf.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO



Continuação do Parecer: 3.394.168

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

5. O projeto apresenta ADEQUADAMENTE todos os termos de apresentação obrigatória, a saber: TCLE, Termo de Sigilo e Confidencialidade, Folha de rosto, Carta de Anuência, Currículo do pesquisador responsável e Declaração de compromisso do pesquisador responsável.

Recomendações:

6. Recomendo que este projeto seja encaminhado como APROVADO

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

7. O projeto atende satisfatoriamente a todos os critérios de análise ética e recomendamos a sua aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

É com satisfação que informamos formalmente a Vª. Srª. que o projeto "Avaliação do PTX3 na susceptibilidade e classificação operacional da hanseníase" foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIVASF. A partir de agora, portanto, o vosso projeto pode dar início à fase prática ou experimental. Informamos ainda que no prazo máximo de 1 (um) ano a contar desta data deverá ser enviado a este comitê um relatório sucinto sobre o andamento da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1332607.pdf	12/04/2019 12:45:30		Aceito
Outros	FORMULARIO.pdf	12/04/2019 12:44:56	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	12/04/2019 12:44:19	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta.pdf	12/04/2019 12:43:36	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	12/04/2019 12:43:18	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOCOMPLETO.pdf	12/04/2019 11:33:25	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	12/04/2019 11:33:06	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito

Endereço: Avenida José de Sá Maniçoba, s/n
Bairro: Centro CEP: 56.304-205
UF: PE Município: PETROLINA
Telefone: (87)2101-6896 Fax: (87)2101-6896 E-mail: cep@univasf.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO



Continuação do Parecer: 3.384.128

Declaração de Pesquisadores	Compromissodopesquisador.pdf	12/04/2019 11:32:52	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ApendiceFELISSANDRA.pdf	12/04/2019 11:32:38	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ApendiceETHAISE.pdf	12/04/2019 11:32:28	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ApendiceDTAILANE.pdf	12/04/2019 11:32:15	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ApendiceCRENATA.pdf	12/04/2019 11:32:06	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ApendiceBRODRIGO.pdf	12/04/2019 11:31:55	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	12/04/2019 11:31:24	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PETROLINA, 17 de Junho de 2019

Assinado por:

Rebeca Mascarenhas Fonseca Barreto
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida José de Sá Meneses, s/n
Bairro: Centro CEP: 56.304-205
UF: PE Município: PETROLINA
Telefone: (87)2101-6896 Fax: (87)2101-6896 E-mail: cep@univasf.edu.br