



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

ANA CLARA CADIDÉ GONZAGA MORAES

DETERMINAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS NO
GENE *PTX3* E SEUS NÍVEIS PLASMÁTICOS COM A
SUSCEPTIBILIDADE E PROGRESSÃO DA HANSENÍASE

PETROLINA

2023

ANA CLARA CADIDÉ GONZAGA MORAES

**DETERMINAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS NO
GENE *PTX3* E SEUS NÍVEIS PLASMÁTICOS COM A
SUSCEPTIBILIDADE E PROGRESSÃO DA HANSENÍASE**

Dissertação apresentada a
Universidade Federal do Vale do São
Francisco – UNIVASF, Campus
Petrolina- PE, como requisito para
obtenção do título de Mestre em
Ciências da Saúde e Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo
Feliciano do Carmo.

Coorientador: Prof. Dr. Edilson
Beserra de Alencar Filho

PETROLINA

2023

Moraes, Ana Clara Cadidé Gonzaga

M828d Determinação da associação de polimorfismos no gene PTX3 e seus níveis plasmáticos com a susceptibilidade e progressão da hanseníase / Ana Clara Cadidé Gonzaga Moraes. – Petrolina-PE, 2023.
xi, 58 f. : il. ; 29 cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas) - Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF, Campus Petrolina, Petrolina-PE, 2023.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo.

Inclui referências.

1. Hanseníase. 2. Polimorfismo . 3. Doenças transmissíveis . 4. PTX3. 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


ANA CLARA CADIDÉ GONZAGA MORAES

DETERMINAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS NO GENE PTX3 E SEUS NÍVEIS PLASMÁTICOS COM A SUSCEPTIBILIDADE E PROGRESSÃO DA HANSENÍASE


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: 14 de março de 2023


Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente
 RODRIGO FELICIANO DO CARMO
Data: 22/03/2023 13:52:22-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

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

Documento assinado digitalmente
 TANIA RITA MORENO DE OLIVEIRA FERNANI
Data: 22/03/2023 13:38:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

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

Documento assinado digitalmente
 CAROLINNE DE SALES MARQUES
Data: 21/03/2023 17:39:24-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Carolinne de Sales Marques, Doutora
Universidade Federal de Alagoas – UFAL

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a espiritualidade pela iluminação e coragem para dar o primeiro passo nessa caminhada e por me manter firme diante dos desafios que se seguiram.

Agradeço sobretudo aos meus pais, meu pai Johny por ser minha inspiração e a minha mãe Cleidimar por toda a abnegação, por toda influência que fez aos meus estudos e apoio nas minhas decisões.

Agradeço a Luan, meu companheiro de jornada, por ser paz nos meus momentos de tormenta, por ter sido colo para os dias mais difíceis.

Agradeço a minha família por sempre acreditar em mim. Agradeço aos meus poucos e bons amigos que fizeram essa caminhada mais leve.

Em especial agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo por ter me dado a oportunidade de fazer parte de seu grupo de pesquisa, por ter sabido me ouvir e por me direcionar sempre que precisei e além de tudo, por ser uma grande fonte de inspiração como pesquisador apaixonado e dedicado.

Ao Grupo de Pesquisa em Doença Infecciosas e Negligenciadas do Vale do São Francisco – GPDIN, meu agradecimento mais sincero, obrigada a todos que fazem e fizeram parte desse grupo e principalmente à Thiala, Sávio, Sara, Clara, Ingrid, Kamilla, Ana Tércia, Lorena e Mirela que contribuíram com essa pesquisa direta e indiretamente. Obrigada por cada ensinamento, acolhimento e incentivo. À Secretaria Municipal de Saúde de Petrolina e de Juazeiro, por conceder a anuência para realização desse estudo.

Ao SEINPE, agradeço a toda equipe pela ajuda tão necessária.

Ao Centro de Saúde Altino Neto, minha gratidão.

Ao HEMOBA, na pessoa de Ciro, minha eterna gratidão.

Ao HU/UNIVASF agradeço pela infraestrutura concedida através de seus laboratórios.

À UNIVASF, a CAPES e ao Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde e Biológicas e todo corpo docente pelos ensinamentos tão fundamentais para minha vida profissional e para a pessoa que me tornei nessa caminhada.

“A maior recompensa para o trabalho do homem não é o que se ganha, mas o que ele nos torna.” John Ruskin

RESUMO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*, que possui evolução lenta e progressiva, que pode ocasionar lesões neurais de modo permanente levando a incapacidades físicas. As variadas manifestações clínicas são relacionadas à complexidade da resposta imune presente no hospedeiro. A pentraxina-3 (PTX3), é uma proteína que tem como função a ativação do sistema complemento, e importante papel em doenças infecciosas. Este trabalho teve por objetivo determinar a frequência de polimorfismos no gene *PTX3* e seus níveis plasmáticos em pacientes com hanseníase, contatos e controles saudáveis. Tratou-se de um estudo analítico retrospectivo transversal com grupos de comparação, a população alvo foi composta por pacientes com hanseníase atendidos na cidade de Juazeiro-BA e Petrolina-PE, contatos e grupo de controles saudáveis. As medições de PTX3 foram realizadas em amostras de plasma por ELISA e para genotipagem e detecção de polimorfismos, a metodologia de PCR em tempo real foi utilizada pelo sistema de sondas TAQMAN®. Para a análise dos dados utilizou-se para os dados quantitativos, o teste de Spearman e para os dados categóricos, o teste χ^2 ou teste exato de Fisher. O nível de significância estatística adotado foi $p < 0,05$. Os resultados evidenciaram que os polimorfismos da *PTX3*, rs1840680 e rs2305619 não esteve relacionado a suscetibilidade da hanseníase no grupo estudado. Nossos achados apontaram que maiores níveis de Índice Baciloscópico no início (IB) estiveram associados a maiores níveis de PTX3 e pacientes em episódio reacional apresentaram maiores níveis de PTX3 quando comparados aos pacientes sem reação. Por tanto, a PTX3 é uma molécula de reconhecimento de padrões que, pode promover a entrada do *M. leprae* nos macrófagos a partir da sua opsonização, uma vez que ativa e coordena o sistema complemento, esse sistema pode atuar na hanseníase colaborando com o desenvolvimento da doença.

Palavras-chave: Hanseníase; Polimorfismos; Inflamação; Biomarcadores; PTX3.

ABSTRACT

Leprosy is an infectious disease caused by the *Mycobacterium leprae* bacillus, which has a slow and progressive evolution, which can cause permanent neural damage leading to physical disabilities. The varied clinical manifestations are related to the complexity of the immune response present in the host. Pentraxin-3 (PTX3) is a protein that activates the complement system and plays an important role in infectious diseases. This work aimed to determine the frequency of polymorphisms in the *PTX3* gene and their plasmatic levels in leprosy patients, contacts and healthy controls. It was a cross-sectional retrospective analytical study with comparison groups, the target population consisted of leprosy patients treated in the cities of Juazeiro-BA and Petrolina-PE, contacts and healthy controls. PTX3 measurements were performed in plasma samples by ELISA and for genotyping and detection of polymorphisms, the real-time PCR methodology was used by the TAQMAN® probe system. For data analysis, the Spearman test was used for quantitative data and the χ^2 test or Fisher's exact test for categorical data. The level of statistical significance adopted was $p < 0.05$. The results showed that the polymorphisms of PTX3, rs1840680 and rs2305619 were not related to susceptibility to leprosy in the studied group. Our findings showed that higher levels of Bacilloscopic Index at baseline (BI) were associated with higher levels of PTX3 and patients in a reactional episode had higher levels of PTX3 when compared to patients without reaction. Therefore, PTX3 is a pattern recognition molecule that can promote the entry of *M. leprae* into macrophages from its opsonization, since it activates and coordinates the complement system, this system can act in leprosy collaborating with the development of the disease.

Keywords: Leprosy; Polymorphisms; Inflammation; Biomarkers; PTX3.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação casos novos da hanseníase no mundo no ano de 2018.....	17
Figura 2: Manifestações de hanseníase indeterminada.....	19
Figura 3: Manifestações de hanseníase tuberculóide.....	20
Figura 4: Manifestações de hanseníase dimorfa.....	21
Figura 5: Manifestações da hanseníase wirchowiana.....	22
Figura 6: Classificação clínica proposta por RIDLEY & JOPLING, 1966: espectro clínico e imunopatológico.....	23
Figura 7: Representação esquemática dos mecanismos imunológicos na hanseníase.....	30
Figura 8. Distribuição dos níveis de PTX3 de acordo com os genótipos de PTX3 e entre os grupos	41
Figura 9. Distribuição dos níveis de IB início entre os genótipos de PTX3.....	41
Figura 10. Níveis plasmáticos medianos de PTX3 (pg/mL) em pacientes com hanseníase.....	43
Figura 11. Relação entre os níveis plasmáticos de PTX3 (pg/mL) e Índice baciloscópico (IB).....	44

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Esquema de tratamento da Hanseníase.....27

Tabela 1: Distribuição dos registros sociodemográficos e clínicos de pacientes, contatos e controles de Petrolina e Juazeiro, entre 2019 e 202239

Tabela 2: Distribuição genótipos PTX3 de acordo com os grupos 40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BB	Boderline - Boderline
BL	Boderline – Lepromatosa
BT	Boderline - Tuberculoide
BAAR	Bacilos álcool-ácido resistentes
CMI	Resposta imune mediada por célula
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DTN's	Doenças Tropicais Negligenciadas
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
FCN	Ficolinas
FH	Fator H
IB	Índice Baciloscópico
IFN	Interferon
LL	Lepromatosa – Lepromatosa
MASP2	Lectina serina protease 2 de ligação a manose
MB	Multibacilar
MBL2	Lectina Ligadora de Manose 2
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAMP'S	Padrões moleculares associados a patógenos
PB	Paucibacilar
PCR	Proteína C Reativa
PCR	Reação de cadeia de polimerase

PGL-1	Glicolípídeo fenólico I
PQT	Poliquimioterapia
PQT-U	Poliquimioterapia- única
PRM	Molécula de Reconhecimento de Padrão
PTX	Pentraxina
SAP	Proteína Amiloide Sérica
SEINPE	Serviço Especializado em Infectologia de Petrolina
SINAN	Sistema de Informação de Agravo de Notificação
SNP	Polimorfismo de Único Nucleotídeo
TGF	Fator de crescimento transformador
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TT	Tuberculoide -Tuberculoide

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL.....	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 AGENTE ETIOLÓGICO E TRANSMISSÃO	16
3.2 EPIDEMIOLOGIA DA HANSENÍASE	17
3.3 FORMAS CLÍNICAS E CLASSIFICAÇÃO.....	19
3.4 REAÇÕES HANSÊNICAS.....	23
3.5 DIAGNÓSTICO	25
3.6 TRATAMENTO.....	26
3.7 RESPOSTA IMUNE NA HANSENÍASE	28
3.8 PENTRAXINA-3 (PTX-3).....	30
4 MATERIAIS E MÉTODOS	33
4.1 DESENHO DE ESTUDO	33
4.2 POPULAÇÃO ALVO	33
4.3 TIPO DE AMOSTRAGEM E DEFINIÇÃO DO TAMANHO DA AMOSTRA	33
4.4 GRUPOS DE ESTUDO	33
4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	34
4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	34
4.8 COLETA E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS	35
4.9 ESTUDO GENÉTICO.....	35
4.10 DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE PTX3.....	36
4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
4.12 ASPECTOS ÉTICOS	37
5 RESULTADOS	38
6 DISCUSSÃO	45
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
8 REFERÊNCIAS	50
APÊNDICE	57
ANEXO	58

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa, crônica, transmissível com evolução lenta e progressiva, causada pelo agente etiológico *Mycobacterium leprae* (*M. Leprae*) (Ministério da saúde 2016,2017,2018). O bacilo possui afinidade por células da pele, olhos e nervos periféricos, que ocasionam lesões neurais que podem ser permanentes, o que leva a incapacidades físicas, responsáveis pelo estigma e discriminação que estão relacionadas a doença (BRASIL, 2019).

A hanseníase é classificada como uma das vinte doenças tropicais negligenciadas (DTNs) que estão comumente relacionadas às más condições socioeconômicas. Esse grupo de doenças afeta mais de 1 bilhão de pessoas no mundo e que produzem impactos sociais na vida das pessoas afetadas, o que colabora com o ciclo da pobreza e desigualdade social (WHO, 2021).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2019 foram reportados 202.256 casos novos da doença no mundo em 118 países, sendo 96% destes relatados pelos 23 países que são considerados prioritários globais por deterem maior porcentagem de casos novos, e 79% destes são, na Índia, no Brasil e na Indonésia (OMS, 2021). Em 2021 houve redução considerável para 140.594 casos novos reportados por 106 países, o que pode ter relação com a subnotificação relacionada a pandemia de COVID-19. O Brasil ocupa o segundo lugar na relação de países com maior número de casos de hanseníase no mundo, atrás apenas da Índia, e se classifica como um país de alta carga para a doença.

A hanseníase é uma doença que se caracteriza por uma variada amplitude de manifestações clínicas de acordo com a interação entre o sistema imunológico do hospedeiro e o patógeno (MENEZES *et al.*, 2019). As variadas formas clínicas da hanseníase são influenciadas pela complexidade da resposta imune do hospedeiro. A resposta imune inata, é a primeira linha de defesa contra *M. leprae*, sendo considerada um fator primordial para o desenvolvimento de uma resposta contra o bacilo, por possuir componentes efetores essenciais para combater o patógeno e é capaz de direcionar a imunidade adaptativa (SOUZA, 2014). Essa primeira resposta é ativada quando estruturas conservadas na

superfície de patógenos, os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), são identificados pelas moléculas de reconhecimento de padrões (PRMs) que podem se apresentar como moléculas solúveis ou associadas a células. (BOTTAZZI *et al.*, 2016)

A Pentraxina-3 (PTX3), é uma PRM solúvel, que possui a função de modular a resposta inata envolvida na proteção contra doenças infecciosas, além de atuar na regulação da ativação do complemento, opsonização de patógenos e células apoptóticas (PORTE *et al.*, 2019). Na hanseníase o sistema complemento pode mediar a entrada do *M. leprae* em macrófagos sem promover a ativação dessas células, levando a persistência do bacilo no seu interior (SOUZA, 2014).

Em um estudo prévio, foi observado níveis elevados de PTX3 em pacientes com hanseníase multibacilar, além de um aumento de seus níveis em lesões de pacientes com eritema nodoso hansênico, evidenciando pela primeira vez um papel da PTX3 na fisiopatologia da doença (MENDES *et al.*, 2017).

O gene *PTX3*, localizado no cromossomo humano 3, está organizado em três exons e dois introns. Dois polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no *PTX3* (rs1840680 e rs2305619) têm sido associados a alterações em seus níveis séricos. Vários estudos têm verificado uma associação entre a ocorrência desses SNPs com a susceptibilidade à diversas infecções bacterianas, virais e fúngicas (CHIARINI *et al.*, 2010; CUNHA *et al.*, 2014; JAILLON *et al.*, 2014; WOJTOWICZ *et al.*, 2015; BOTTAZZI *et al.*, 2016).

Desse modo, o objetivo do presente estudo foi investigar pela primeira vez, a frequência de dos polimorfismos rs1840680 e rs2305619 no gene *PTX3* e seus níveis plasmáticos, em pacientes com hanseníase provenientes de dois municípios hiperendêmicos no nordeste brasileiro.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar e comparar a frequência de polimorfismos no gene *PTX3* e seus níveis plasmáticos em pacientes com hanseníase, contatos e controles saudáveis.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar os pacientes com hanseníase de acordo com as características clínico-epidemiológicas;
- Determinar a frequência dos polimorfismos rs1840680 e rs2305619 no *PTX3* em indivíduos com hanseníase, contatos e controles saudáveis;
- Determinar os níveis plasmáticos de *PTX3* em indivíduos com hanseníase, contatos e controles saudáveis;
- Comparar a frequência dos polimorfismos rs1840680 e rs2305619 e os níveis plasmáticos de *PTX3* entre os grupos estudados;
- Verificar a associação dos níveis plasmáticos de *PTX3* com as características clínico-epidemiológicas de indivíduos com hanseníase.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

31 AGENTE ETIOLÓGICO E TRANSMISSÃO

O *Mycobacterium leprae* é o principal agente causador da hanseníase em humanos e também em animais, além do recente descoberto *Mycobacterium lepromatosis* (TIÓ-COMA *et al.*, 2020). Armauer Hansen, médico norueguês, foi o primeiro a identificar o agente causador da hanseníase em 1873, o bacilo de Hansen (HESS e RAMBUKKANA, 2019). O *M. leprae* é um patógeno intracelular obrigatório que tem preferência por macrófagos da pele e células de Schwann. O bacilo mede de 1,5 a 8 μm de comprimento por 0,2 a 0,5 μm de largura, e é considerado álcool-ácido resistente (BAAR), possui em sua parede celular abundância de lipídeos, e o principal deles é o glicolípido fenólico I (PGL-I) que é responsável por sua especificidade imunológica (LOBATO, 2014). O *M. leprae* possui o menor genoma entre as micobactérias (3,3Mb), com 1.614 genes que codificam proteínas e 1.300 pseudogenes, o que colabora com seu estilo de vida estritamente associado ao hospedeiro. Além disso, o genoma é altamente conservado devido seu tempo de geração de 14 dias e ausência de transferência horizontal de genes com menos de 300 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) (BENJAK *et al.*, 2018).

Especula-se que a transmissão do *M. leprae* aconteça pelas vias respiratórias por meio de contato próximo e prolongado de pessoa suscetível com doente sem tratamento (BRASIL, 2017). Há relatos de transmissão vertical durante a gravidez, exigindo maior atenção para esse grupo durante o período gestacional. A pele com lesão, também foi relatada como uma possível via de transmissão dada a possibilidade do *M. leprae* sobreviver até 9 dias em meio externo (MUNGROO; KHAN; SIDDIQUI, 2020).

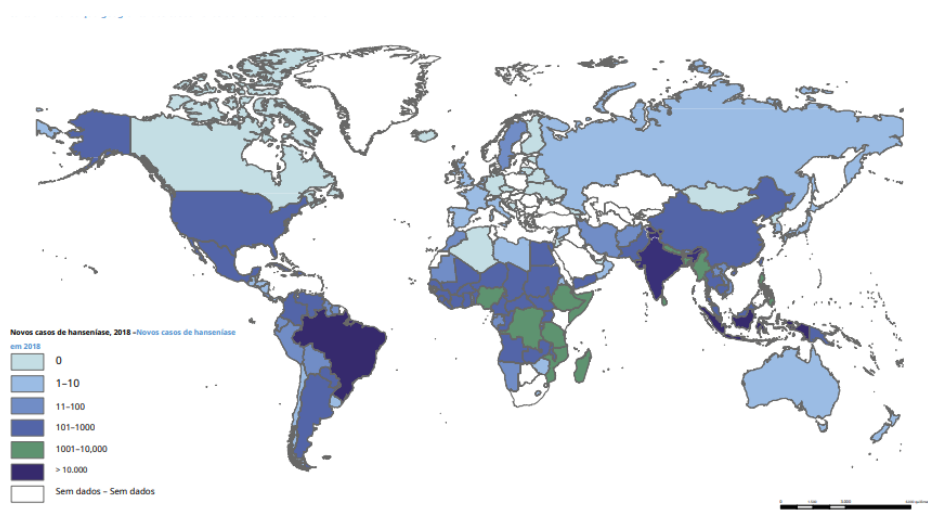
A hanseníase é uma doença multifatorial e a sua susceptibilidade é influenciada por condições do hospedeiro, do bacilo e fatores ambientais (FROES, TRINDADE e SOTTO, 2020). Em uma coorte de 100 Milhões de Brasileiros, se investigou a associação de fatores socioeconômicos e demográficos com a incidência de hanseníase, os resultados forneceram fortes

evidências de uma associação de indicadores de pobreza com a incidência de hanseníase que incluía idade, região de residência, localização da casa da família, raça ou etnia, educação, renda e indicadores de condições de vida. Evidências apontam que a maior parte da população dispõe de imunidade contra o bacilo cerca de 95% (SCOLLARD et al., 2006) e que a diversidade clínica da doença depende da resposta imune apresentada frente ao bacilo (KRETZSCHMAR *et al.*, 2018).

3.2 EPIDEMIOLOGIA DA HANSENÍASE

Após a introdução da poliquimioterapia (PQT), em 1981, visando a redução da prevalência de menos de 1 caso por 10.000 de população, alguns países alcançaram a diminuição no número de casos com possibilidade de interrupção da transmissão comunitária da hanseníase. Em 2021, houveram 140.594 casos novos reportados de hanseníase em 106 países (Figura 1), incluindo os importados, e destes números, 74,5% se encontram distribuídas entre Índia, Brasil e Indonésia (Figura 1) (OMS, 2021; Ministério da Saúde, 2023).

Figura 1: Representação casos novos da hanseníase no mundo no ano de 2018.



Fonte: OMS, 2019.

O Brasil possui 18.318 (92,4%) casos novos, com taxa de detecção geral de 8,59 por 100 mil habitantes em 2021, o que o coloca como o segundo lugar na relação de países com maior número de casos de hanseníase no mundo, e está atrás apenas da Índia, classificando-se desse modo como um país de alta carga para a doença. O Nordeste brasileiro está entre as regiões de maiores taxas de detecção geral de novos casos (Ministério da Saúde, 2023).

O estado da Bahia situado no nordeste brasileiro, apresentou em 2020 um coeficiente de detecção anual de 14,55/100.000 habitantes e notificou 2.164 casos novos de hanseníase segundo o Boletim Epidemiológico de Hanseníase, sendo então considerado de alta endemicidade de acordo com o parâmetro do ministério da saúde (entre 20,0 a 39,9/100.000 habitantes) (Ministério da saúde, 2016). O município de Juazeiro localizado no oeste baiano possui 370 casos notificados entre 2018 e 2020 com média de 123,33 casos por ano (AGUIAR *et al.*, 2021).

Pernambuco está entre as Unidades federativas brasileiras com maior número de casos diagnosticados de hanseníase no Brasil (Ministério da saúde, 2023), entre os anos de 2001 e 2020 registrou-se um total de 65.971 casos e apresentou uma maior taxa de detecção de casos novos no ano de 2003, 49,43 casos/100.000 habitantes (AGUIAR *et al.*, 2021). Petrolina, município pernambucano, localizada a oeste da capital, destaca-se por ter uma taxa de detecção geral de 66,2 por 100 mil hab. em 2019, considerada como hiperendêmico (maior que 40,0 por 100 mil hab.) (SILVA, 2021).

É importante ressaltar que a pandemia de covid-19 impôs dificuldades no diagnóstico e no tratamento de pacientes com hanseníase, o que contribuiu para uma maior subnotificação dos casos (MENDONÇA *et al.*, 2022; DOS REIS *et al.*, 2022). O boletim nacional aponta para uma redução na taxa de detecção de casos novos entre 2012 e 2021, com diminuição acentuada em 2021, o que pode estar relacionada aos impactos provocados pela pandemia (Ministério da saúde, 2023).

3.3 FORMAS CLÍNICAS E CLASSIFICAÇÃO

A hanseníase é uma doença que se caracteriza por uma variada amplitude de manifestações clínicas, de acordo com as características bacteriológicas e imunológicas do hospedeiro (HUNGRIA *et al.*, 2018). A classificação de Madri de 1953, adota critérios de polaridade, que se baseiam nas características clínicas, bacteriológicas, imunológicas e histológicas da hanseníase (SOUZA, 1997), e divide-se em quatro formas de acordo com a sua tendência de evoluir a um de seus polos. Os extremos seriam as formas Tuberculoide e Virchowiana e, os grupos intermediários, Indeterminado e Dimorfo (ANDRADE, 2013).

- Hanseníase indeterminada (Paucibacilar)

Fase inicial da doença, que pode ser imperceptível em muitos casos, geralmente afeta crianças menores de 10 anos ou contactantes de pacientes com hanseníase multibacilar não diagnosticado. Normalmente a lesão é única e se apresenta com mancha clara, seca, sem alteração de relevo e bordas mal delimitadas (Figura 2) (Ministério da saúde, 2021).

Figura 2: Manifestações de hanseníase indeterminada



Fonte: Dra. Tânia Moreno

- Hanseníase tuberculóide (Paucibacilar)

Caracteriza-se, mais frequentemente, por placa anestésica ou com bordas elevadas, bem delimitadas e centro claro. Pode apresentar em menor frequência apenas um nervo espessado com perda de sensibilidade na região. A baciloscopia tende a ser negativa e a biopsia de pele não demonstra bacilos, não sendo determinantes para o diagnóstico (Figura 3) (Ministério da saúde, 2021).

Figura 3: Manifestações de hanseníase tuberculóide



Fonte: Dra. Tânia Moreno

- Hanseníase dimorfa (Multibacilar)

É a forma mais comum de apresentação da doença correspondendo a mais de 70% dos casos. Caracteriza-se por apresentar diversas manchas de pele que podem ser avermelhadas ou esbranquiçadas, com bordas elevadas e mal delimitadas, ou ainda pode manifestar múltiplas manchas bem delimitadas com borda externa pouco definida. Comumente há comprometimento de nervos periféricos de forma assimétrica (Figura 4) (Ministério da saúde, 2021).

Figura 4: Manifestações de hanseníase Dimorfa



Fonte: Dra. Tânia Moreno

- Hanseníase virchowiana (Multibacilar)

A manifestação desta forma não se dá através de manchas visíveis, a pele costuma apresentar com aspecto avermelhada, seca e infiltrada com poros dilatados, poupando apenas as áreas quentes como couro cabeludo, axilas e o sobre a coluna lombar. Em estágios mais avançados pode haver perda parcial a total das sobrancelhas (madarose) e também dos cílios, além de outros pelos, exceto os do couro cabeludo. Pode haver diminuição ou ausência da sudorese, poupando apenas áreas ainda não acometidas pela doença. Os nervos e seus ramos superficiais se encontram espezados simetricamente e é comum queixa de câimbras, formigamentos e dores articulares. A baciloscopia tende a ser positiva e Hanseníase virchowiana é a forma mais contagiosa (Figura 5) (Ministério da saúde, 2021).

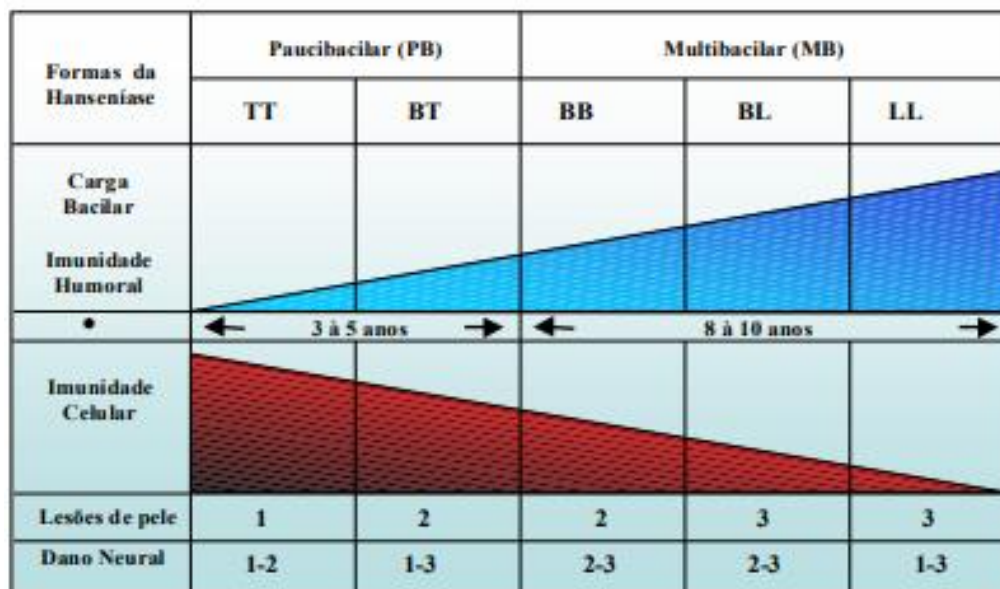
Figura 5: Manifestações de hanseníase Virchowiana.



Fonte: Dra. Tânia Moreno

A classificação de Madri baseada no conceito de polaridade deu origem à Classificação de Ridley & Jopling de 1966, revisada por Ridley em 1971, que relacionava a hanseníase com seus aspectos clínicos, histopatológicos, baciloscópicos, imunológicos e evolutivos. O espectro de classificação varia entre as formas tuberculoide-tuberculoide (TT) passando pelas formas *boderlines* (tuberculóide limítrofe (BT), limítrofe (BB), limítrofe lepromatosa (BL)), indo até a forma de hanseníase lepromatosa-lepromatosa (LL) (Figura 6) (RIDLEY; JOPLING,1966).

Figura 6: Classificação clínica proposta por RIDLEY & JOPLING, 1966: espectro clínico e imunopatológico.



Legenda: 1-leve, 2- moderado, 3- severo.

Fonte: FONTES, 2011.

Um Comitê da Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1982, propôs uma classificação mais simplificada para fins operacionais e de tratamento associada aos critérios clínicos da classificação de Madri (SOUZA, 1997), segundo o número de lesões de pele e carga bacilar em: Paucibacilares (PB) com até cinco lesões cutâneas e baixa carga bacilar, com baciloscopia negativa, e em Multibacilares (MB) com mais de cinco lesões, alta carga bacilar e baciloscopia positiva (WHO, 2006).

3.4 REAÇÕES HANSÊNICAS

As reações hansênicas são manifestações inflamatórias agudas e subagudas do sistema imunológico que podem surgir antes, durante ou depois do tratamento com a poliquimioterapia - PQT, tanto em pacientes PB quanto em MB e geralmente resultam de uma alteração súbita do sistema imunológico que foi estabelecida entre os pacientes e o bacilo durante o curso anterior da doença. Pode ser desencadeada por gravidez, tratamento com PQT e comorbidades.

Foram descritos três tipos: tipo 1, tipo 2 e tipo 3 (MUNGROO; KHAN; SIDDIQUI, 2020).

A reação do tipo 1 ou reação reversa é o tipo mais comum e é caracterizada pela reativação de lesões pré-existentes e/ou surgimento de novas lesões, com sinais de agudização como eritema, infiltração, formando uma placa de superfície lisa, brilhante e com aspecto edemaciado. Pode estar associada à inflamação aguda e dolorosa dos nervos (neurites), espessamento com abscessos, levando à perda da função motora e sensorial (ANDRADE; NERY, 2014; BRASIL, 2016).

A reação do Tipo 2, em que o Eritema Nodoso Hansênico (ENH) é a manifestação clínica mais frequente, afeta principalmente os pacientes MB. Os sintomas associados ao ENH incluem colisões de nódulos cutâneos e subcutâneos eritematosos dolorosos que podem ser observados em todo o corpo, mas ocorrem principalmente nos antebraços, face e tronco. O ENH pode estar associado a manifestações sistêmicas, como: dores musculares e nas articulações, febre, mal-estar, anemia, leucocitose, orquite, além disso pode haver espessamento e dor de nervos (ANDRADE; NERY, 2014; BRASIL, 2016).

O fenômeno de Lucio's, também denominado por alguns autores por reação do tipo 3 manifesta-se em pacientes multibacilares com carga bacilar alta, não tratados e é caracterizado por manchas violáceas disseminadas com ulcerações superficiais que podem necrosar. As lesões podem surgir devido a infarto isquêmico dérmico desencadeado por proliferação endotelial e trombose em pequenos vasos e é clinicamente demonstrado por hemorragias, tromboses e infartos cutâneos. Histologicamente, observa-se uma vasculite necrosante na derme superficial, com extravasamento de hemácias intenso e presença bacilos na parede dos vasos. Os sintomas sistêmicos neste fenômeno incluem febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, anemia e envolvimento do trato respiratório superior, resultando em epistaxe e danos aos ossos nasais (ANDRADE; NERY, 2014; BRASIL, 2016).

4.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hanseníase baseia-se principalmente na avaliação clínica, através de exames dermatoneurológicos que incluem testes de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil; e quando disponíveis podem ser utilizados exames complementares (baciloscopia e biopsia de pele) para correlacionar com a clínica do paciente (BRASIL, 2017). Não existe um padrão-ouro para o diagnóstico na hanseníase, que pode ser explicada pelas características do *M. leprae* de não poder ser cultivado em meios sintéticos ou em cultura celular (ALVES, 2014).

A avaliação clínica é considerada o meio mais eficiente para o diagnóstico de hanseníase, a partir do exame físico detalhado. Os testes de sensibilidade avaliam o grau de comprometimento neurológico, através do grau de incapacidade que é determinado a partir do exame neurológico dos olhos, mãos/pés e tem seu resultado expresso em valores que variam de zero a dois: sem comprometimento neural são classificados como grau 0 de incapacidade física, o grau 1 de incapacidade ocorre quando há diminuição ou perda de sensibilidade nos olhos, mãos e pés e grau 2 de incapacidade quando há lesões mais graves nos olhos, mãos e pés. Estas complicações podem desencadear sequelas permanentes, pois comprometem a sensibilidade do indivíduo e o torna mais susceptíveis a acidentes o que pode resultar em danos sociais e psíquicos que interferem na qualidade de vida como um todo. (SOBRINHO, et al 2007; RIBEIRO; LANA, 2015).

A baciloscopia de esfregaço intradérmico é um exame complementar ao diagnóstico de fácil execução e de baixo custo que pode ser utilizado para a identificação dos casos PB e MB de difícil classificação clínica, para diagnóstico diferencial com outras doenças e para casos suspeitos de recidiva (BRASIL, 2010); o resultado apresenta-se sob a forma de índice baciloscópico (IB), numa escala que vai de 0 a 6+, a baciloscopia mostra-se negativa (IB=0) nas formas tuberculóide e indeterminada, fortemente positiva na forma virchowiana e revela resultado variável na forma dimorfa (ARAÚJO, 2003; Ministério da Saúde, 2010).

Os exames sorológicos, a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) e o exame histopatológico através da biópsia de pele também podem complementar o diagnóstico, mas não são utilizados na rotina dos serviços de atenção primária e sim nos centros de referência. Para sorologia se utiliza para a detecção de anticorpos para PGL-1, o teste de fluxo lateral é um sistema simples e rápido, com sensibilidade de até 97,4%. Outros testes também são usados para a detecção de anticorpos anti-PGL-1: *enzyme-linked immunosorbent assay* - ELISA, teste de hemaglutinação passiva (PHA), teste de aglutinação com partícula de gelatina (MLPA), dipstick e teste rápido de fluxo lateral. O teste ML FLOW tem sido considerado o teste mais rápido e facilmente aplicável, é um teste imunocromatográfico que detecta anticorpos IgM contra o antígeno PGL-1 do *Mycobacterium leprae*, em amostras de soro humano ou sangue total (Ministério da Saúde, 2021).

A PCR permite a diferenciação entre as formas MB e PB e taxa de detecção, foi de 100% e 79% respectivamente (MUNGROO; KHAN; SIDDIQUI, 2020). A técnica consiste na extração, amplificação e identificação de DNA do *M. leprae* em amostras clínicas. Um novo teste de diagnóstico, o Kit NAT Hanseníase, desenvolvido por pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) que utiliza a técnica da PCR em tempo real, que permite a detecção de marcadores específicos do material genético de *Mycobacterium leprae* (Fiocruz, 2021). O exame histopatológico, através da biópsia de pele é utilizada principalmente para confirmação de casos com dificuldade diagnóstica, a especificidade diagnóstica varia entre 70% e 72%, entretanto a sensibilidade é mais baixa, variando de 49% a 70%. (LYON; GROSSI, 2014; Ministério da Saúde, 2021).

3.6 TRATAMENTO

O tratamento atual da hanseníase recomendado pela OMS se faz através da Poliquimioterapia única (PQT-U) de três medicamentos com: rifampicina, dapsona e clofazimina para todos os pacientes com duração de 6 meses para PB e 12 meses para MB. Essa recomendação representa uma mudança no

regime medicamentoso que tem como vantagem a simplificação do tratamento para as duas formas (ONU, 2018).

No Brasil, o Ministério da saúde informa a operacionalização da mudança no tratamento por meio da publicação da Portaria SCTIE/MS nº 71, de 11/12/2018, que se segue da seguinte forma (Quadro 1):

Quadro 1 Esquema de tratamento da Hanseníase.

Adulto	<p>Rifampicina: dose mensal de 600mg (2 cápsulas de 300mg) com administração supervisionada;</p> <p>Clofazimina: dose mensal de 300mg (3 cápsulas de 100mg) com administração supervisionada e uma dose diária de 50mg autoadministrada;</p> <p>Dapsona: dose mensal de 100mg (1 comprimido de 100mg) supervisionada e uma dose diária de 100mg autoadministrada.</p>
Criança	<p>Rifampicina: dose mensal de 450mg (1 cápsula de 150mg e 1 cápsula de 300mg) com administração supervisionada;</p> <p>Clofazimina: dose mensal de 150mg (3 cápsulas de 50mg) com administração supervisionada e uma dose de 50mg autoadministrada em dias alternados;</p> <p>Dapsona: dose mensal de 50mg (1 comprimido de 50mg) supervisionada e uma dose diária de 50mg autoadministrada.</p>
Duração do tratamento	<p>Classificação Paucibacilar: 6 meses</p> <p>Classificação Multibacilar: 12 meses</p>

Fonte: Nota técnica Nº 4/2020 (adaptado).

A ofloxacina e a minociclina também são drogas de escolha para a hanseníase, no caso de resistência a rifampicina é recomendado o uso de drogas de segunda linha como a (claritromicina, minociclina ou uma quinolona) em combinação com clofazimina. Na resistência também à ofloxacina deve-se utilizar por 6 meses de claritromicina, minociclina e clofazimina, seguidos de claritromicina ou minociclina mais clofazimina por mais 18 meses (BRASIL, 2017).

Nos episódios reacionais o tratamento é recomendado o uso de prednisona para reações do tipo 1, com dosagens de 20mg a 60mg, e a clofazimina também pode ser usada em combinação. Para as reações do tipo 2, utiliza-se talidomida, entre 100mg a 400mg por dia. Nas reações do tipo 3, são usados corticosteroides sistêmicos como principal forma de tratamento (MUNGROO; KHAN; SIDDIQUI, 2020).

3.7 RESPOSTA IMUNE NA HANSENÍASE

A imunidade inata atua logo após o contato com o patógeno e é inespecífica, fornece a primeira linha de defesa contra patógenos e consiste em mecanismos de defesa celulares e bioquímicos que entram em ação mesmo antes da infecção e que estão prontos para uma resposta rápida a infecções (ABBAS, 2015). Na hanseníase, essa primeira resposta pode ser responsável pela resistência da maioria das pessoas em desenvolver a doença (SOUZA, 2014). A resposta imune inata é ativada quando os chamados padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), que são estruturas conservadas na superfície de patógenos, são reconhecidos por um conjunto de moléculas solúveis ou associadas a células conhecidas como receptores de reconhecimento de padrão (PRMs) (BOTTAZZI *et al.*, 2016).

Os macrófagos são as principais células envolvidas na patogênese da hanseníase. Os macrófagos na hanseníase foram classificados em dois tipos, o tipo M1 e o tipo M2. Macrófagos M1, epitelioides, presentes predominantemente, em granulomas de pacientes TT, enquanto macrófagos M2 são espumosos e exibem principalmente em granulomas LL. Células como os macrófagos podem apresentar um amplo espectro de estados de diferenciação, continuamente regulados por uma infinidade de sinais provenientes do microambiente em conjunto com a dicotomia Th1-Th2 (PINHEIRO *et al.*, 2018). Macrófagos M1 são estimulados e ativados por citocinas pró-inflamatórias, como interferon (IFN)- γ , que tem propriedades antimicrobianas, inflamatórias e de apresentação de antígenos aprimoradas, já as interleucinas (IL)-4 e IL-13, possuem características anti-inflamatórias e são responsáveis por ativar macrófagos M2, estando associados a reparação tecidual e fibrose (ZIHAO MI; HONG LIU; FUREN ZHANG, 2020). Em um estudo, onde se analisou modelos murinos, as células Th1 que produziram IL-2 e IFN- γ induziriam o estado polar M1, microbicida e relacionado a uma forma restrita da doença e em contraste, as células Th2 produziram IL-4 e IL-5, resultaram numa forma progressiva da doença por inibirem a função microbicida dos macrófagos (Figura 7) (ZIHAO MI; HONG LIU; FUREN ZHANG, 2020).

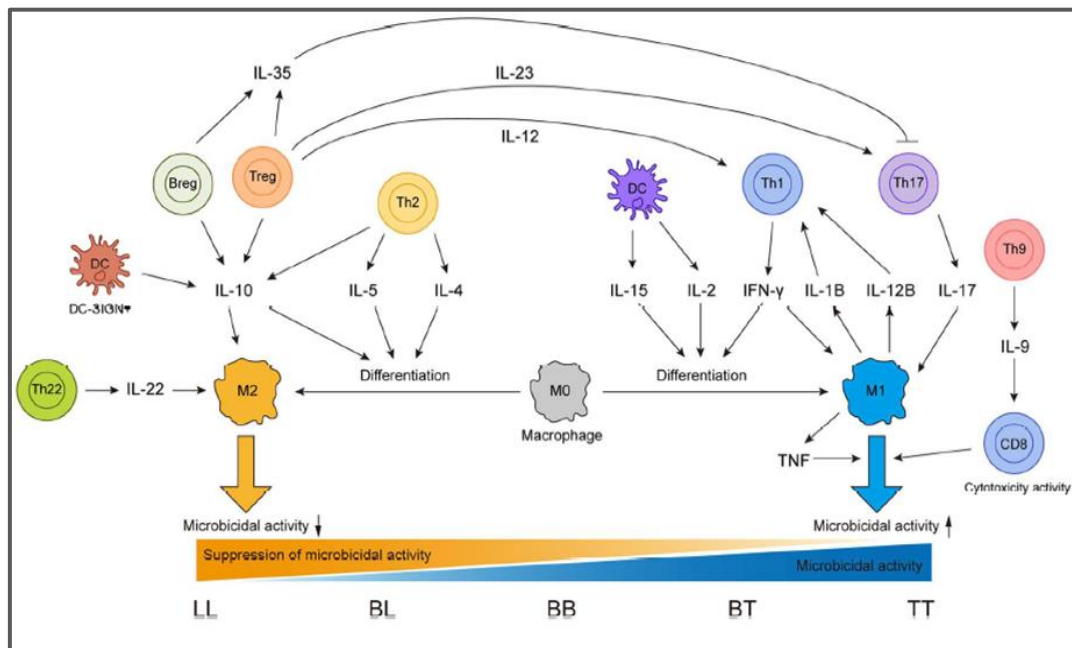
Os macrófagos englobam partículas e microrganismos em fagossomos, os quais sofrem maturação e fusão com lisossomos para lise dos patógenos,

sendo as principais células fagocíticas. A fagocitose é favorecida por meio dos receptores do sistema complemento do tipo lectina-C como CD209 e receptor de manose. Na imunidade contra o *M. leprae*, os macrófagos atuam processando e apresentando antígenos do bacilo e na produção de citocinas, além de promover a destruição do *M. leprae* em resposta à ativação mediada por linfócitos T CD4+. O *M. leprae* é capaz de impedir a fusão entre fagossomos e lisossomos nos macrófagos, permitindo sua evasão dos fagossomos, o que possibilita sua sobrevivência no interior desta célula, protegido de mecanismos microbicidas, como anticorpos e sistema complemento (SOUZA, 2014).

O sistema complemento atua na inflamação, opsonização e lise de patógenos através de um conjunto de proteínas séricas que são ativadas em cascata. São 47 proteínas e fragmentos de proteínas que ativam, coordenam e regulam uma cascata pró inflamatória e proteolítica da resposta imune. Estudos demonstram que variantes genéticas que reduzem a ativação do complemento ou o seu reconhecimento através de elementos opsonizados podem aumentar a resistência contra patógenos que dependem da fagocitose para iniciar a infecção, como as micobactérias, contribuindo para diminuir a inflamação nas lesões de pele e nervos. Polimorfismos de genes do sistema complemento estão associados à hanseníase como: MBL2, FCN1, FCN2, FCN3, MASP2 e CR1 (KRETZSCHMAR *et al.*, 2018). Na patogênese da hanseníase, o sistema complemento pode mediar a entrada do *M. leprae* em macrófagos sem promover a ativação dessas células, levando a persistência do bacilo no seu interior (SOUZA, 2014).

Além do papel reconhecido das células imunes inatas na patogênese da hanseníase, as células T tem grande influência na determinação do desenvolvimento da doença (ZHAO MI; HONG LIU; FUREN ZHANG, 2020). O paradigma Th1 e Th2 é usado para explicar as diferenças entre os polos da doença, no qual a expressão de citocinas envolvidas com o perfil de células Th1 (IL-2, IL-12, TNF- α , IFN- γ) estão relacionadas a um melhor controle da proliferação bacteriana e desenvolvimento de hanseníase tuberculóide. Por outro lado, uma resposta imune tipo Th2 (IL-10, TGF- β , IL-4, IL-5), envolve citocinas que estão relacionadas a resposta humoral mais dominante, e alta carga bacilar, associada a forma virchowiana ou lepromatosa (Figura 7) (TARIQUE *et al.*, 2020; FROES *et al.*, 2020; MI; LIU; ZHANG, 2020).

Figura 7: representação esquemática dos mecanismos imunológicos na hanseníase.



Fonte: Zihao Mi, Hong Liu e Furen Zhang, 2020

3.8 PENTRAXINA-3 (PTX-3)

As pentraxinas são proteínas evolutivamente conservadas que fazem parte de uma classe de PRMs pertencentes a imunidade inata (GARLANDA *et al.*, 2015). As pentraxinas se classificam em curtas e longas, a proteína C reativa (PCR) e o componente P amiloide sérico (SAP), são protótipos das pentraxinas, chamadas de curtas ou “clássicas”, e são produzidas sob o estímulo da interleucina (IL)-6 pelos hepatócitos. Já a pentraxina-3 (PTX3) é o protótipo da subfamília das pentraxinas conhecidas como longas, e são rapidamente produzidas em resposta a sinais pró-inflamatórios (por exemplo, TNF- α , IL-1 β), agonistas de TLR e reconhecimento microbiano; é expressa por vários tipos de células, mieloides (células dendríticas, monócitos, macrófagos, neutrófilos), epiteliais, endoteliais vasculares e linfáticas e mesenquimais (fibroblastos e adipócitos) (GARLANDA *et al.*, 2015). Depois de liberada, a PTX3 pode ser

armazenada em armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) em formas prontas para uso (JAILON *et al.*, 2007). A PTX3 tem por função assim como outras PRMs de regulação da ativação do complemento, opsonização de patógenos e células apoptóticas e regulação da inflamação (PORTE *et al.*, 2019).

A PTX3 interage com diferentes ligantes, incluindo frações microbianas, componentes do complemento e componentes da matriz extracelular, além de modular todas as três vias do complemento (GARLANDA *et al.*, 2016). A PTX3 se liga a C1q, Ficolin-2, MBL, fator H, e desse modo modula a via clássica, a via lectina e via alternativa do complemento, apontando, dessa forma, a PTX3 como uma importante participante da complexa rede de interações que controlam as funções do sistema complemento (BRAUNSCHWEIG e JÓZSI, 2011; MOALLI *et al.*, 2011). Como uma proteína de fase aguda, a PTX3 se liga à proteína C1q da via clássica do complemento, limita o dano tecidual em condições inflamatórias regulando a depuração de células apoptóticas e desempenha um papel na fagocitose de patógenos selecionados (DEBAN *et al.*, 2008).

A função da PTX3 não se restringe em aumentar a fagocitose, mas pode também atuar como um sinalizador para reconhecimento de padrões microbianos, ativando e aumentando a atividade antimicrobiana. Além disso, ao interagir com uma série de ligantes e ajustar as respostas inflamatórias, a PTX3 tem vários papéis diferentes na resposta imune, podendo se comportar como um biomarcador de gravidade em doenças infecciosas (PORTE *et al.*, 2019).

A PTX3 é altamente conservada na sua evolução. O gene *PTX3* humano está localizado no cromossomo 3q25 e está organizado em três éxons que codificam o peptídeo sinal líder, o domínio N-terminal longo (aminoácidos 18-178) e o domínio C-terminal da pentraxina (aminoácidos 179-381). A região N-terminal de PTX3 não está relacionada a nenhum domínio de proteína conhecido diferente da região C-terminal. (GARLANDA *et al.*, 2018). Polimorfismos no gene *PTX3* foram associados a uma maior suscetibilidade a infecções, como tuberculose pulmonar (OLESEN *et al.*, 2007), *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes caucasianos com fibrose cística (CHIARINI *et al.*, 2010), *Aspergillus fumigatus* em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (CUNHA *et al.*, 2014), infecções fúngicas em pacientes transplantados de órgãos sólidos (WOJTOWICZ *et al.*, 2015) e infecções do trato urinário (JAILLON *et al.*, 2014).

Dois polimorfismos no gene *PTX3* (rs1840680 e rs2305619), localizados em regiões intrônicas e possivelmente ligados a outros SNPs em regiões regulatórias do gene, têm sido associados a alterações nos níveis de *PTX3* e na susceptibilidade a doenças infecciosas (BARBATI *et al.*, 2012). Em um estudo realizado no Egito, foi demonstrado que o genótipo AA do rs1840680 estava associado a níveis reduzidos de *PTX3*, em comparação aos genótipos AG e GG, e maior risco de desenvolvimento de tuberculose pulmonar (SHENEEF *et al.*, 2017). Em uma coorte realizada no município de Petrolina-PE, foi demonstrado, pela primeira vez, um efeito protetor do genótipo *PTX3* AA (rs1840680) no desenvolvimento de formas graves de COVID-19 (FEITOSA, *et al.*, 2022). Outro estudo observou que havia frequência significativamente menor da heterozigose rs1840680 AG no gene *PTX3*, indicando um potencial papel protetor desse polimorfismo na progressão da Pneumonia comunitária (ZENG Q *et al.*, 2021).

Os estudos sobre o papel da *PTX3* na hanseníase são escassos, um único estudo realizado no centro de referência para diagnóstico e tratamento de hanseníase da Fiocruz no Rio de Janeiro, foram analisados soros de 87 pacientes com hanseníase com ou sem reações hansênicas, onde foi observado um aumento de *PTX3* em episódios reacionais como no Eritema Nodoso Hansênico (ENH). Houve uma diminuição dos níveis dessa molécula com o uso de talidomida, reforçando, portanto, um papel importante da *PTX3* na fisiopatologia da hanseníase (MENDES *et al.*, 2017). Desta forma, torna-se de fundamental importância a realização de estudos como o nosso, que possam confirmar achados em outras populações de pacientes com hanseníase, de modo a estabelecer a relação da *PTX3* e dos polimorfismos do gene *PTX3* com os mecanismos imunopatológicos envolvidos na doença.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DE ESTUDO

O presente trabalho trata-se de um estudo analítico retrospectivo transversal com grupos de comparação. Este desenho de estudo prestou-se a avaliar a frequência de polimorfismos no gene *PTX3* e seus níveis plasmáticos em grupos de pacientes com a doença e sem a doença.

4.2 POPULAÇÃO ALVO

A população do estudo foi composta de pacientes diagnosticados portadores de hanseníase atendidos no Centro de Saúde Dr. Altino Lemos, no município de Juazeiro-BA, no Serviço de Infectologia de Petrolina- SEINPe, no município de Petrolina - PE. Como grupo controle foram recrutados contatos dos pacientes sem manifestação clínica de hanseníase, bem como indivíduos saudáveis provenientes da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia (HEMOBA), localizado no município de Juazeiro-BA.

4.3 TIPO DE AMOSTRAGEM E DEFINIÇÃO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Os pacientes foram incluídos no estudo como amostra de conveniência e foi constituído por pacientes com hanseníase atendidos nos serviços de referência citados acima que chegaram aos serviços por demanda espontânea ou encaminhados das Unidades de Saúde da Família. As amostras foram coletadas de todos os pacientes que concordaram em participar da pesquisa, durante o período de outubro de 2020 até novembro de 2022.

4.4 GRUPOS DE ESTUDO

- Pacientes com hanseníase;

- Contatos de pacientes com hanseníase;
- Controles saudáveis compostos por doadores do HEMOBA.

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Casos:

- Diagnóstico de Hanseníase de acordo com história clínica e/ou baciloscopia positiva;

Controles:

- Amostra de doador de sangue viável, obtida a partir do “macarrão” da bolsa de sangue;
- Contatos de pacientes com hanseníase, sem manifestação clínica.

4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Casos:

- Amostras com quantidades insuficientes de material ou amostras hemolisadas.
- Pacientes que não possuíam informações clínicas no prontuário.

Controles:

- Amostras com quantidades insuficientes de material ou amostras hemolisadas.
- Doadores do Hemoba com sorologia positiva para Hepatite, Sífilis, HIV/AIDS, HTLV e Doença de Chagas.
- Contatos com alteração clínica sugestiva de hanseníase.

4.7 PROCEDIMENTOS DE COLETA E ARMAZENAMENTO DOS DADOS

As coletas de sangue dos pacientes e contatos foram realizadas após ciência e assinatura do TCLE (anexo 1) pelo voluntário, por meio da técnica de punção venosa periférica, de acordo com as normas de biossegurança. Para cada amostra coletada se atribuiu uma numeração de registro para o devido armazenamento das informações e assim garantir o sigilo dos dados. Os dados foram obtidos por meio da aplicação de formulário (apêndice 1) e análise de prontuários e foram inseridos em planilha que continham as seguintes variáveis: nome, idade, sexo, raça, zona, escolaridade, renda mensal, forma operacional, forma clínica, reação, grau de incapacidade, genótipo e níveis de PTX3. A análise desses dados clínicos e socioepidemiológicos foram apresentados na forma de gráficos e tabelas de frequências, e foram tabulados em planilhas no Programa Microsoft Office Excel®.

4.8 COLETA E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS

O sangue foi coletado através de dispositivo a vácuo por punção venosa em dois tubos, um contendo EDTA para o processamento do sangue e do plasma e outro sem anticoagulante para a separação do soro. O sangue coletado foi levado em caixa térmica no mesmo dia para o Laboratório de Pesquisa Multiusuários (LAMUPE) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco (HU-UNIVASF/ EBSEH). Logo após o processamento, as amostras foram etiquetadas e armazenadas em freezer a -80°C.

4.9 ESTUDO GENÉTICO

O DNA genômico foi obtido a partir de amostras de sangue periférico utilizando kit de extração comercial (ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System – Promega, Madison, EUA e PureLink Genomic DNA Mini Kit – Thermo Fisher,

EUA), mediante instruções fornecidas pelo fabricante. O material genético obtido foi armazenado em freezer (-20°C) no LAMUPE do HU-UNIVASF/EBSERH. O rendimento da extração e qualidade do material extraído foi determinado por meio de um Nanoespectrofotômetro (Thermo Fisher). Para a genotipagem e detecção de polimorfismos, a metodologia de PCR em tempo real foi utilizada pelo sistema de sondas TAQMAN® (Thermo Fisher), que consiste em sondas marcadas com fluorocromos projetados especificamente para complementar os alelos em estudo. As sondas utilizadas foram rs2305619 e 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.

4.10 DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE PTX3

As medições de PTX3 foram realizadas em amostras de plasma congeladas por ELISA comercial conforme especificado pelo fabricante R&D Systems, Quantikine™ (Pentraxina Humana 3/TSG-14 Imunoensaio), através do emprego da técnica de imunoensaio enzimático sanduíche quantitativo. Para a mensuração dos níveis de PTX3, foi utilizado leitora de microplacas (Multiskan™ FC microplate Phometer) com o comprimento de onda de correção definido em 540 nm ou 570 nm e lavadora automática de microplacas (Multiwash+).

4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com software Jasp 0.16.4.0 e os gráficos foram gerados pelo GraphPad *Prism* versão 8.0 (GraphPad Software). Os dados categóricos foram expressos em frequência absoluta e porcentagem. As variáveis contínuas foram apresentadas como mediana e o IQR. O nível de significância estatística adotado foi $p < 0,05$. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a distribuição normal de variáveis contínuas. Diferenças alélicas e genotípicas entre os SNPs foram avaliadas usando o teste de Kruskal-Wallis, através do software estatístico GraphPad *Prism* versão 8.0. Para as

características demográficas e níveis plasmáticos de PTX3, os dados categóricos foram analisados pelo teste χ^2 ou teste exato de Fisher, e as variáveis quantitativas foram analisadas usando o teste de Spearman, teste *t de Student* ou teste *U* de Mann-Whitney, conforme apropriado.

4.12 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.

5 RESULTADOS

Foram recrutados ao todo 335 voluntários nos municípios de Juazeiro-BA e Petrolina-PE, entre o período de 2019 a 2022, desses 280 eram pacientes com diagnóstico de hanseníase e 55 eram contatos desses pacientes. Foram recrutados também 178 controles saudáveis da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia (HEMOBA) em Juazeiro-BA.

De acordo com as características sociodemográficas observou-se que para os casos, a maioria, (58,2%, n=163) eram do sexo masculino, mediana de 52 anos, cor da pele autodeclarada parda (62,8%, n=176) com ensino fundamental incompleto. A maioria possuía renda mensal de até 1 salário-mínimo (80,7%, n=226) e a maior parte residia em zona urbana (80,3%, n=225). Nos contatos a maioria era do sexo feminino (70,9%, n=39), mediana de 42 anos, autodeclararam-se pardas (58,1%, n=32), com ensino fundamental incompleto (40%, n=22), renda mensal de até 1 salário mínimo (74,5%, n= 41) e a maioria residia em zona urbana (74,5%, n=41). Para os controles saudáveis a maior parte era composta por voluntários do sexo masculino (56,6%, n=106) com mediana de idade de 35 anos (Tabela 1).

Em relação às características clínicas dos pacientes com hanseníase verificou-se que a maioria possuía classificação operacional multibacilar (93,2% n=261), e a forma Dimorfa sendo a classificação clínica mais predominante (67,1% n=188). A maioria dos pacientes apresentava algum grau de incapacidade (37,4%, n=105). Em relação ao desenvolvimento de reação hansênica, um total de 60 (21,4%) apresentou reação tipo I e 47 (16,7%) apresentou reação tipo II (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos registros sociodemográficos e clínicos de pacientes, contatos e controles de Petrolina e Juazeiro, entre 2019 e 2022.

Variáveis		Casos (n=280)	Contatos (n=55)	Controles (n=187)
Idade (mediana), IQR, anos		52 (43-62)	42 (33-55)	35 (27-35)
Sexo	Masculino	163 (58,2%)	16 (29%)	106 (56,6%)
	Feminino	117 (41,7%)	39 (70,9%)	81 (43,3%)
Zona	Urbana	225 (80,3%)	41 (74,5%)	-
	Rural	55 (19,6%)	13 (23,6%)	-
Raça	Branca	42 (15%)	9 (16,3%)	-
	Preta	59 (21%)	11 (20%)	-
	Parda	176 (62,8%)	32 (58,1%)	-
	Indígena	2 (0,71%)	2 (3,6%)	-
Renda	Até 1 salário	226 (80,7%)	41 (74,5%)	-
	De 1 a 3 salários	42 (15%)	8 (14,5%)	-
	De 3 a 5 salários	9 (3,2%)	2 (3,6%)	-
	Acima de 5 salários	3 (1%)	2 (3,6%)	-
Escolaridade	A	42 (15%)	2 (3,6%)	-
	EFI	131 (46,7%)	22 (40%)	-
	EFC	20 (7,1%)	4 (6,8%)	-
	EMI	12 (3,5%)	2 (3,6%)	-
	EMC	58 (20,7%)	13 (23,6%)	-
	ESI	6 (2,1%)	3 (5,4%)	-
	ESC	14 (5%)	7 (12,7%)	-
Classificação Operacional	MB	261 (93,2%)	-	-
	PB	16(5,7%)	-	-
Classificação Clínica	Indeterminada	5 (1,7%)	-	-
	Tuberculóide	12 (4,2%)	-	-
	Dimorfa	188 (67,1%)	-	-
	Virchowiana	54 (19,2%)	-	-
Reação	Sem reação	167 (58%)	-	-
	Tipo 1	60 (21,4%)	-	-
	Tipo 2	47 (16,7%)	-	-
Grau de Incapacidade	0	79 (28,2%)	-	-
	1	54 (19,2%)	-	-
	2	51 (18,2%)	-	-
	NA	96 (34,2%)	-	-

Legenda: A- Analfabetos, EFI-ensino fundamental incompleto, EFC- ensino fundamental completo, EMI- ensino médio incompleto, EMC- ensino médio completo, ESI- ensino

superior incompleto, ESC- ensino superior completo. MB- Multibacelar, PB- Paucibacelar. NA- Não avaliados.

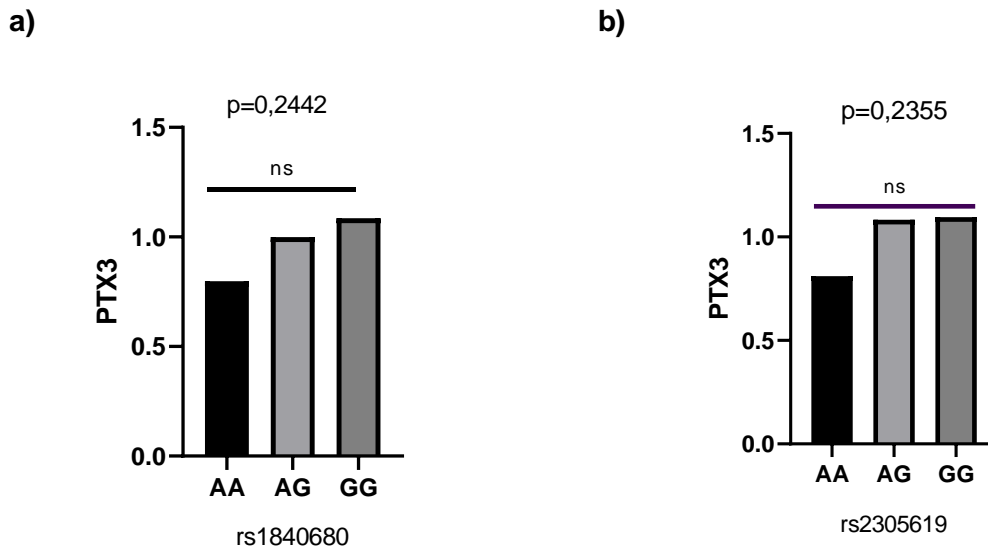
A distribuição genotípica dos polimorfismos *PTX3* rs1840680 e rs2305619 entre casos, contatos e controles são apresentadas na Tabela 2. Os polimorfismos estudados estavam de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Não houve diferença significativa na distribuição alélica e genotípica entre os grupos analisados (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição genótipos *PTX3* de acordo com os grupos.

Genótipos		Casos (n=280)	Contatos (n= 55)	Controles (n=187)	Valor de p
rs1840680	G	355 (63,4%)	64 (58,2%)	244 (63,6%)	0,55
	A	205 (36,6%)	46 (41,8%)	140 (36,4%)	
	GG	112 (40%)	17 (30,9%)	81 (43,3%)	0,48
	AG	131 (46,7%)	30 (54,5%)	78 (41,7%)	
	AA	37 (13,2%)	8 (14,5%)	28 (14,9%)	
rs2305619	G	298 (53,2%)	60 (54,5%)	201 (53,7%)	0,96
	A	262 (46,8%)	50 (45,5%)	173 (46,3%)	0,66
	GG	80 (28,5%)	15 (27,3%)	52 (27,8%)	
	AG	138 (49,3%)	30 (54,5%)	97 (51,9%)	
	AA	62 (22,2%)	10 (18,2%)	38 (20,3%)	

Para mensuração dos níveis plasmáticos de *PTX3*, foram incluídos 80 pacientes com hanseníase, antes de iniciar o tratamento com a poliquimioterapia, 40 contatos de pacientes com hanseníase e 40 controles saudáveis do banco de sangue (HEMOBA). Foi observado que indivíduos carregando o genótipo GG, possuíam maiores níveis de *PTX3*, quando comparado a indivíduos com genótipo AG ou AA ($p > 0,05$) (Figura 8).

Figura 8. Distribuição dos níveis de PTX3 de acordo com os genótipos de PTX3.

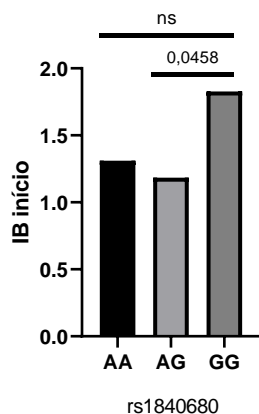


Legenda: Figura 8a (AA-0,798 AG-0,999 GG-1,086) e Figura 8b (AA-0,81 AG-1,083 GG-1,096).

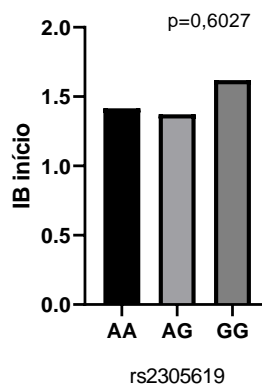
Quando analisamos a distribuição dos níveis do índice baciloscópico (IB) de início e os genótipos da PTX3, foi possível observar maiores níveis de IB para indivíduos com genótipo GG para o rs1840680 (GG vs. AG, $p=0,04$). Em relação ao rs2305619, também foi possível observar IB maior em indivíduos com genótipo GG apesar de não haver significância estatística ($p=0,60$) (Figura 9).

Figura 9. Distribuição dos níveis de IB início entre os genótipos de PTX3.

a)



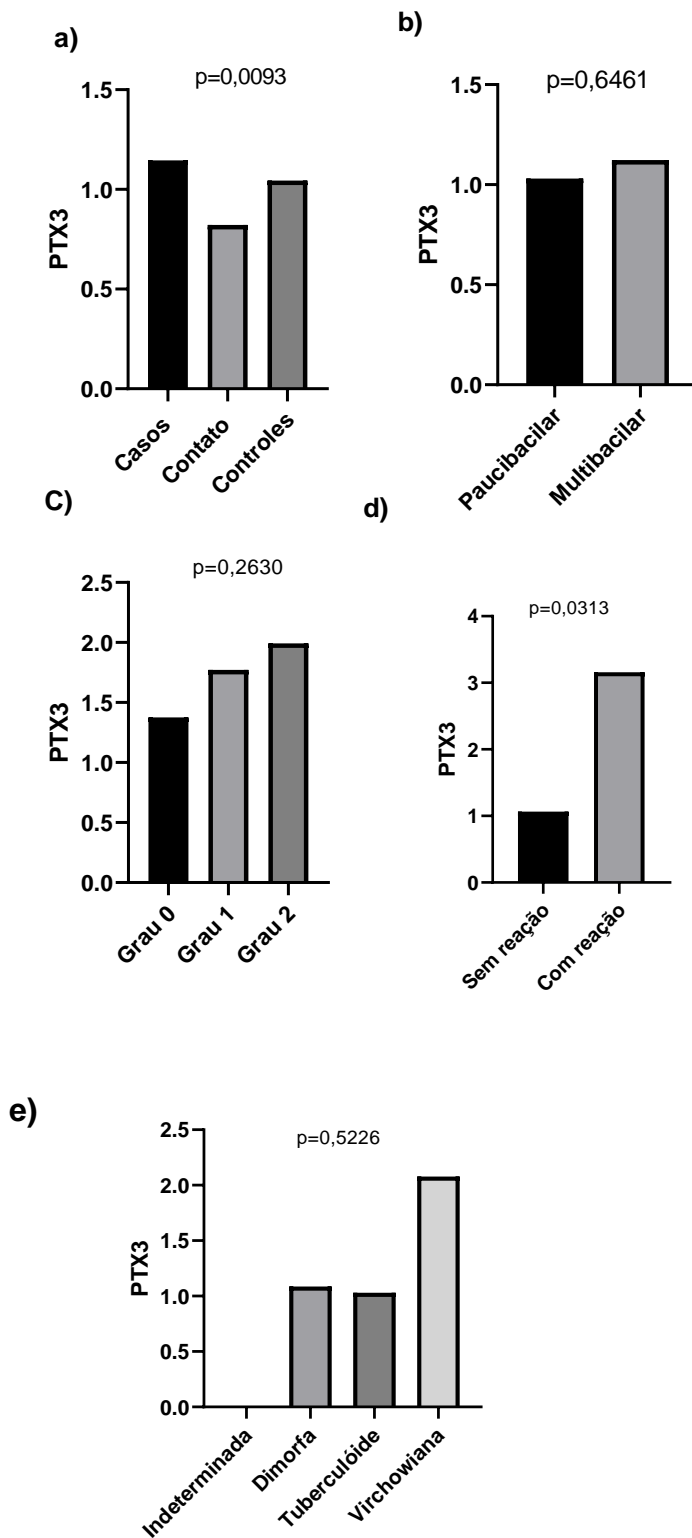
b)



Legenda: Figura 9a (rs1840680) e Figura 9b (rs2305619).

Em relação aos níveis plasmáticos de PTX3 de acordo com os grupos de estudo, classificação operacional, forma clínica, grau de incapacidade e a presença de reações, foi possível observar níveis maiores de PTX3 no grupo de casos em comparação aos contatos (mediana 1,123 vs. 0,84, $p=0,01$). Também foi observado níveis elevados de PTX3 em indivíduos com reação, quando comparados àqueles sem reação (mediana 3,159 vs. 0,82, $p=0,03$). Não houve diferença estatisticamente significativa para as demais variáveis (Figura 10).

Figura 10. Níveis plasmáticos medianos de PTX3 (pg/mL) em pacientes com hanseníase.

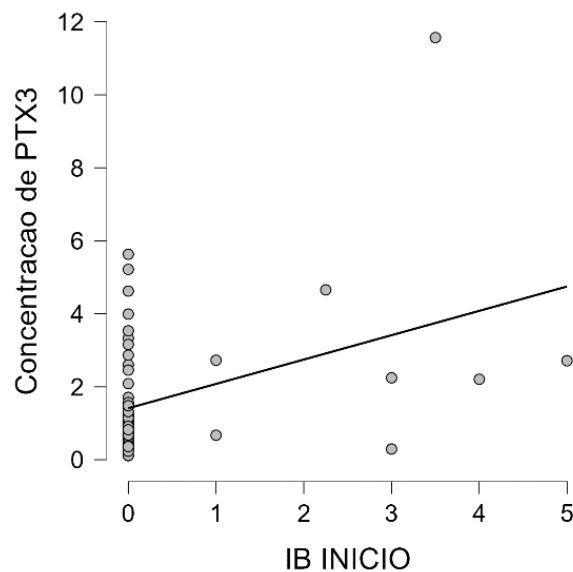


Legenda: **A.** Níveis de PTX3 de acordo com os grupos de estudo (Caso, N-80, Contato, N-40, Controle, N-40). **B.** Níveis de PTX3 segundo Classificação operacional (Paucibacilares, N-5, Multibacilares, N-72, vazias-3). **C.** Níveis de

PTX3 segundo grau de incapacidade (grau 0, N=79; grau 1, N=55; grau 2, N=50). **D.** Níveis de PTX3 segundo reação (Sem reação, N=155, Com reação, N=6). **E.** Níveis de PTX3 segundo forma clínica (Indeterminada, N=0, Tuberculóide, N=5, Dimorfa, N=60, Virchowiana, N=6). A significância estatística foi determinada usando o teste de Kruskal Wallis. Significância foi considerada quando $p < 0,05$.

Para analisar a relação entre os níveis plasmáticos de PTX3 e o Índice baciloscópico (IB) de início foi realizado um estudo de correlação. Uma linha de regressão linear mostra a relação entre os níveis plasmáticos de PTX3 e os níveis do IB de início. O gráfico de dispersão demonstra a média com intervalos de confiança de 95%, apresentando um p valor de 0,059. Observou-se correlação positiva dos níveis de PTX3 (Figura 11).

Figura 11. Relação entre os níveis plasmáticos de PTX3 (pg/mL) e Índice baciloscópico (IB).



Legenda: Uma linha de regressão linear mostra a relação entre os níveis plasmáticos de PTX3 e os níveis do IB de início, apresentando um p valor de 0,059.

6 DISCUSSÃO

Fatores imunológicos e genéticos do hospedeiro podem influenciar a susceptibilidade na hanseníase, determinando o risco de adoecimento. Estudos prévios já relatam um papel importante do sistema complemento na susceptibilidade e curso clínico da hanseníase (JAGATIA; TSOLAKI, 2021; BARTLOMIEJCZYK *et al.*, 2014). A PTX3 é uma importante proteína de fase aguda, envolvida na regulação do sistema complemento, que tem sido associada à susceptibilidade a diversas doenças infecciosas, incluindo tuberculose pulmonar (OLESEN *et al.*, 2007; SHENEEF *et al.*, 2017). O presente estudo investigou a influência de dois polimorfismos no gene PTX3, bem como seus níveis plasmáticos em indivíduos com hanseníase, contatos e um grupo controle saudável composto por doadores de sangue.

Os resultados deste estudo, reafirmam estudos anteriores que analisaram dados epidemiológicos como o sexo, idade e raça em que se observa que a hanseníase acomete principalmente indivíduos do sexo masculino na faixa etária superior a 50 anos. Esse achado pode estar relacionado à pouca procura pelos serviços de saúde, menos acesso a informações e déficit no autocuidado que os indivíduos do sexo masculino nesta faixa etária costumam apresentar (SOUZA, *et al.*, 2018; BRASIL, 2021; TRAÚZOLA *et al.*, 2022). Em sua maioria eram de raça parda, com baixa nível escolar e renda mensal de até um salário mínimo; em relação a escolaridade, os achados corroboram com o estudo realizado no Vale do Jequitinhonha em que os resultados fortalecem a hipótese de que há uma possível dificuldade dos serviços de saúde em ofertar ações em saúde que consigam abranger os indivíduos com maior dificuldade de compreensão das informações devido à baixa escolaridade (LAGES *et al.*, 2018). Esses achados reforçam o impacto que o fator socioeconômico representa nos indicadores da hanseníase, sobretudo por se tratar de uma doença negligenciada que afeta principalmente populações mais vulneráveis (RIBEIRO *et al.*, 2022).

Em relação aos achados clínicos, os resultados corroboram com estudos anteriores em que a maioria dos pacientes eram multibacilares e a forma dimorfa

se apresentava em maior número e a indeterminada em menor (GÓIS; CAMERA; SILVEIRA, 2020; MOREIRA *et al.*, 2022). Esse dado referente a forma indeterminada serve como indicador do atraso no diagnóstico, o que reflete a baixa detecção dos casos nos estágios iniciais da doença (LIMA *et al.*, 2010). Somado a isso, o estudo evidencia maior número de indivíduos apresentando algum grau de incapacidade (GIF) que é o problema principal consequente da hanseníase em decorrência da perda de sensibilidade por lesão neural e está intimamente relacionada ao estigma, discriminação e restrição na participação social, relacionados à doença. O GIF é um importante indicador que evidencia diagnóstico tardio e o que implica com aumento da circulação da doença (PERES *et al.*, 2021; SANTOS; GNOTTI, 2020; OLIVEIRA, GAMBA; TELES, 2022).

O presente estudo analisou o papel de polimorfismos na *PTX3* e seus níveis plasmáticos na susceptibilidade da hanseníase e sua relação com características clínicas da doença. Nós observamos que os níveis de *PTX3* estiveram maiores no grupo de pacientes com hanseníase, quando comparados com os contatos e grupo controle, ainda que não apresentasse significância estatística. A *PTX3* apesar de desempenhar papéis protetores em algumas doenças, em outras pode colaborar com uma maior susceptibilidade ou piora do quadro clínico (MAGRINI; MONTAVONI; GARLANDA, 2016). A *PTX3* interage com componentes da cascata do complemento e sintoniza a sua ativação a partir da ligação a microrganismos selecionados, incluindo bactérias, fungos e vírus, o que leva à ativação de vários mecanismos efetores antimicrobianos (GARLANDA *et al.*, 2017). Estudos prévios demonstram que a ativação do sistema complemento pode ter um efeito negativo, facilitando a opsonização e proliferação de microrganismos intracelulares, incluindo a hanseníase (KRETZSCHMAR *et al.*, 2018; BOLDT *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2013). A relação da ativação do sistema complemento através da lectina ligadora de manose (MBL) e sua relação com a susceptibilidade a hanseníase é relatada em vários estudos (AMBROSIO; DE MESSIAS-REASON, 2005; CARMO *et al.*, 2021).

Nossa hipótese que a *PTX3* poderia facilitar a infecção pelo *M. leprae* é corroborado por nossos achados, onde foi possível observar uma relação entre a *PTX3* e maiores IBs. A *PTX3* possui a capacidade de se ligar a subunidade de

reconhecimento da via clássica do complemento, além de desencadear a resposta imune inata, a PTX3 também pode contribuir para a lesão tecidual mediada pelo complemento na doença inflamatória. A expressão de PTX3 é induzida por citocinas inflamatórias em vários tipos de células, incluindo células endoteliais e monócitos. A expressão de PTX3 aumenta precocemente durante a inflamação (NAUTA *et al.*, 2003). Um estudo prévio evidenciou que a PTX3 foi secretada durante a infecção de trato urinário (ITU) por bactérias como: *Escherichia coli* (*E.coli*), *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, para ligar esses microrganismos de modo a facilitar a fagocitose, o reconhecimento microbiano e a maturação do fagossomo dos neutrófilos, bem como ativar a via clássica do complemento (QIU *et al.*, 2021). Outro relato evidenciou que em subunidades do complemento, níveis baixos de MASP-2 e níveis altos de MBL aumentaram a suscetibilidade à hanseníase em geral e à hanseníase virchowiana em particular (BOLDT *et al.*, 2013). Em um estudo realizado em Bangladeshi, foi possível observar que os níveis de produtos de ativação do complemento C4d e Bb estiveram significativamente aumentados no soro de pacientes com hanseníase em comparação com controles endêmicos (IDRISSI *et al.*, 2016).

Estudos anteriores envolvendo polimorfismos no *PTX3* mostraram associação de SNPs com a suscetibilidade a diversas doenças infecciosas como *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes caucasianos com fibrose cística (CHIARINI *et al.*, 2010), *Aspergillus fumigatus* em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (CUNHA *et al.*, 2014), infecções fúngicas em pacientes transplantados de órgãos sólidos (WOJTOWICZ *et al.*, 2015) e infecções do trato urinário (JAILLON *et al.*, 2014). Outros estudos demonstraram o envolvimento de PTX3 na imunopatologia de algumas doenças como um possível papel da PTX3 formas graves de COVID-19, possivelmente associado ao aumento da ativação do sistema complemento e citocinas inflamatórias (FEITOSA *et al.*, 2022), também na suscetibilidade aumentada à infecção pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis* (OLESEN *et al.*, 2007), além disso, desempenha um papel importante no desenvolvimento de formas graves de hepatite C crônica (CARMO *et al.*, 2016). No presente estudo, nós não evidenciamos diferenças nas frequências dos polimorfismos rs1840680 e

rs2305619 entre os grupos analisados. É possível que o tamanho amostral reduzido de indivíduos contatos analisados, tenha contribuído para a ausência de associação observada. Por outro lado, foi observado que indivíduos carregando o genótipo GG, foi associado a maiores níveis de PTX3 em diversos estudos (QIAN HE *et al.*, 2017; KERGET *et al.*, 2021, FEITOSA *et al.*,2021). Essa relação foi corroborada por nossos achados que demonstram uma correlação positiva dos níveis plasmáticos de PTX3 com um aumento no IB.

Nossos resultados evidenciaram também que os níveis plasmáticos de PTX3 estiveram aumentados nos pacientes em episódio reacional. Um estudo realizado por Mendes em 2017, apontaram para um aumento sérico de PTX3 antes e durante a reação do tipo 2, o Eritema nodoso hansênico (MENDES, et al 2017). O objetivo principal do nosso estudo não foi estudar reação hansênica, e por isso o número de pacientes incluídos com essa condição (n=6), foi muito reduzido. Porém, nossos achados reforçam que a PTX3 pode ter um papel importante no desenvolvimento de reação hansênica. Outros estudos são necessários para confirmar esses achados, pois nosso estudo apresenta essa limitação em relação ao número de pacientes em episódios reacionais.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo demonstrou que indivíduos com hanseníase possuíam características sociodemográficas mais desfavoráveis. Evidenciou que os níveis plasmáticos de PTX3 estiveram aumentados nos pacientes com hanseníase e pacientes com reação também tiveram maiores níveis, porém, os polimorfismos da *PTX3* (rs1840680 e rs2305619) não estiveram relacionados a suscetibilidade à hanseníase nos grupos estudados. A *PTX3* é uma molécula de reconhecimento de padrões, inclusive microbianos, que ativa e coordena o sistema complemento, sendo assim, esse sistema pode atuar na hanseníase colaborando com o desenvolvimento da doença, uma vez que promove a entrada do *M. leprae* nos macrófagos a partir da sua opsonização.

8 REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. *Imunologia Celular e Molecular*. 8ª Edição. Elsevier, 2015 (livro-texto)

AMBROSIO, AR, DE MESSIAS-REASON, IJT, 2005. *Leishmania (Viannia) braziliensis*: interação da lectina ligante de manose com glicoconjugados de superfície e ativação do complemento. Um mecanismo de defesa independente de anticorpos. **Imunol Parasita**.27, 333–340

AGUIAR, C.X. Hanseníase: estudo epidemiológico no município de Juazeiro-BA (2018-2020) **Revista de Ensino,Ciência e Inovação em Saúde** v.2 n.1(2021) p.18-26.

ANDRADE, P. J. S. **A gravidade dos episódios de reação reversa em pacientes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana e pela Mycobacterium leprae**. Dissertação (Mestrado em medicina tropical)- Instituto Oswaldo Cruz, Rio De Janeiro 2013.

ANDRADE, A.R.C.; NERY, J.A.C. **Hanseníase : avanços e desafios /** Elioenai Dornelles Alves, Telma Leonel Ferreira, Isaías Nery, organizadores ; Alberto Novaes Ramos Júnior ... [et al.]. – Brasília : NESPROM, 2014. 492 p. – (Coleção PROEXT).

ARAÚJO, M.G. Hanseníase no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* [online]. 2003, v. 36, n. 3, pp. 373-382. 31 Jul 2003. ISSN 1678-9849.

BARBATI E. et al. Influence of pentraxin 3 (PTX3) genetic variants on myocardial infarction risk and PTX3 plasma levels. **PLoS One**. 2012;7(12):e53030.

BARTLOMIEJCZYK. M.A. et al. Interaction of lectin pathway of complement-activating patternrecognition molecules with Mycobacteria. *British Society for Immunology*, **Clinical and Experimental Immunology**, 2014. 178: 310–319.

BENJAK, A., et al, Phylogenomics and antimicrobial resistance of theleprosy bacillusMycobacterium leprae. **Nature communications** (2018) 9:352.

BOLDT A.B.W. et al. Leprosy Association with Low MASP-2 Levels Generated by *MASP2* Haplotypes and Polymorphisms Flanking MAp19 Exon 5. **PLOS ONE**. 8(7): e69054, (2013)

BOTTAZZI, B., et al. The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity, regulation of inflammation and tissue remodelling. **Jornal Hepatol**. 2016; 64(6): 1416–1427.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase** – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. 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] – Brasília : Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Guia prático sobre a hanseníase**. Brasília, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase 2019-2022** – Brasília, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial-Hanseníase**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Número Especial. | jan. 2021.

BRAUNSCHWEIG, A. et al. Pentraxina 3 Humana se Liga à Proteína de Ligação C4b do Regulador do Complemento. **PLoS ONE**. 2011 | Volume 6 | Issue 8

CARMO R.F., et al. Variação genética em PTX 3 e níveis plasmáticos associados ao carcinoma hepatocelular em pacientes com HCV. **J Hepatite Viral**. 2016;23:116–22.

CHIARINI M. et al. As variações genéticas do PTX3 afetam o risco de colonização das vias aéreas por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística. **Genes e imunidade**. 2010; 11:665-670.

CUNHA C. et al. Deficiência genética de PTX3 e aspergilose em transplante de células-tronco. **O novo jornal inglês de medicina**. 2014; 370:421– 432.

DEBAN, L. et al. Ligação da Pentraxina Longa PTX3 ao Fator H: Domínios Interagindo e Função na Regulação da Ativação do Complemento. **J Immunol** 15 de dezembro de 2008, 181 (12) 8433-8440

DUPNIK KM, et al. Transcriptional changes that characterize the immune reactions of leprosy. **J Infect Dis**. 2015 May 15;211(10):1658-76.

FONTES, A.N.B. et al. **Genotipagem de isolados de *Mycobacterium leprae* de pacientes hansenianos do Brasil**. 2011. 180f. Tese (Doutorado em

Biologia Celular e Molecular) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, 2011.

FROES L.A.R., Trindade M.A.B. & Sotto M.J.N. (2020): Immunology of leprosy, International **Reviews of Immunology**.

GARLANDA C. et al. PTX3, uma molécula de reconhecimento de padrões humorais, na imunidade inata, reparo tecidual e câncer. **Physiological reviews**. 07 de fevereiro de 2018. volume 98 edição 2 abril de 2018. Páginas 623-639.

GARLANDA C. et al. PTX3, a humoral pattern recognition molecule at the interface between microbe and matrix recognition. **Curr Opin Immunol**. Author manuscript; available in PMC 2015 May 03.

GÓIS, GO., CAMERA, LTB. e SILVEIRA, SJS. Perfil Clínico-Epidemiológico da Hanseníase no Estado do Tocantins no período de 2015 a 2018. **Braz. J. of Develop**. Curitiba, v.6, n.7, p.47277-47297 jul.2020. ISSN 2525-8761

HESS S e RAMBUKKANA A. Cell Biology of Intracellular Adaptation of *Mycobacterium leprae* in the Peripheral Nervous System. **Microbiol Spectr**. 2019 Jul;7(4):10.

HUNGRIA E.M. et al. Mycobacterium leprae-specific antibodies in Multibacillary leprosy Patients Decrease During and after Treatment With either the regular 12 Doses Multidrug Therapy (MDT) or the Uniform 6 Doses MDT. **Front Immunol**. 9: 915. 2018.

IDRISSI N.B.E. Complement activation in leprosy: a retrospective study shows elevated circulating terminal complement complex in reactional leprosy. 2016 British Society for Immunology, **Clinical and Experimental Immunology**, 184: 338–346.

JAGATIA, H.; TSOLAKI, A.G. The Role of Complement System and the Immune Response to Tuberculosis Infection. **Medicina** 2021, 57, 84.

JAILLON S. et al. A molécula de reconhecimento de padrões humorais PTX3 é um componente chave da imunidade inata contra a infecção do trato urinário. **Imunidade**. 2014; 40:621-632.

JAILLON S., et al. O receptor de reconhecimento de padrão humoral PTX3 é armazenado em grânulos de neutrófilos e localizado em armadilhas extracelulares. **J. Exp. Med**. 204 (2007) , pp . 793 - 804

KERGET F. 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; Wiley Periodicals

LAGES, D.S., et al. A baixa escolaridade está associada ao aumento de incapacidades físicas no diagnóstico de hanseníase no Vale do Jequitinhonha **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 44, n. 3, p. 303-309, jul./set. 2018

LIMA, H. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase atendidos em Centro de Saúde em São Luís, MA. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, 8(4), 323-327. 2010.

LOBATO, L.S. **Análise da eficácia de drogas inibidoras da síntese de colesterol (estatinas) no controle da infecção por micobactérias.** Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) -Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

LYON, S.; GROSSI, M. A.F. **Hanseníase : avanços e desafios** / Elioenai Dornelles Alves, Telma Leonel Ferreira, Isaías Nery, organizadores ; Alberto Novaes Ramos Júnior ... [et al.]. – Brasília : NESPROM, 2014. 492 p. ; 23 cm. – (Coleção PROEXT ; 1)

MENDES, M.A. et al. Elevated Pentraxin-3 Concentrations in Patients With Leprosy: Potential Biomarker of Erythema Nodosum Leprosum. **The Journal of Infectious Diseases**. 2017:216 (15 December).

MENDES L.M.C. et al, Análise dos casos de Hanseníase da região norte em relação ao Brasil no período de 2011 a 2021. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 5, n.4,p.13669-13681,jul./aug.,2022

MENEZES, V. M. et al, Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com hanseníase atendidos em hospital universitário no Rio de Janeiro entre 2008 e 2017. Artigo original. **Medicina (Ribeirão Preto. Online.)** 2019;52(1):7-15.

MENEZES, M. Fiocruz cria teste molecular para hanseníase inédito no Brasil.Notícia/fiocruz, 2021. Disponível em:
<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-cria-teste-molecular-para-hanseniase-inedito-no-brasil>

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de **Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis**. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação. NOTA TÉCNICA Nº 4/2020-CGDE/.DCCI/SVS/MS.

MOALLI et al. **Reconhecimento de Patógenos pela Pentraxina Longa PTX3** Journal of Biomedicine and Biotechnology . Volume 2011, Article ID 830421, 15 pages.

MOREIRA, A.C.B. et al. Análise epidemiológica de hanseníase no Brasil no período de 2016 a 2020. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, e 19011124614, 2022 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409

MUNGROO, M.R; KHAN, N.A; SIDDIQUI, R. *Mycobacterium leprae*: Pathogenesis, diagnosis, and treatment options. **Microbial Pathogenesis**.149 104475(2020).

NAUTA, A. et al. Caracterização bioquímica e funcional da interação entre pentraxina 3 e C1q. *EUR. J. Immunol.*, 33: 465-473 (2003).

OLESEN R., et al. DC-SIGN (CD209), pentraxina 3 e variantes do gene do receptor de vitamina D associadas ao risco de tuberculose pulmonar em africanos ocidentais. **Genes Immun**. 2007;8:456–67.

OLIVEIRA M.D.S, GAMBA, M.A. TELES S.F. Enfermagem em Dermatologia nos ciclos da vida. Afecções cutâneas Cap 15. Doenças negligenciadas e políticas públicas: hanseníase. Por Euzeli da Silva Brandão, Maria Helena Sant' Ana Mandelbaum. Editora CRV, 9 de nov. de 2022 - 322 páginas

Organização mundial de saúde. **Estratégia Global de Hanseníase 2021–2030 – “Rumo à zero hanseníase”** ISBN: 978-92-9022-842-4. 2021.

WHO. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals- A road map for neglected tropical diseases 2021–2030

ONU. Diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase.

PERES, L.C.A. et al. Incapacidades físicas na hanseníase: do diagnóstico ao pós-alta. **Brazilian Journal of Health Review**. v.4, n.2, p.6547-6552,mar./apr.2021

PORTE, R. et al, The Long Pentraxin PTX3 as a Humoral Innate Immunity Functional Player and Biomarker of Infections and Sepsis. **Frontiers in Immunology**. v.10 Artigo 79. Abril de 2019

PINHEIRO, R.O. et al. Innate Immune Responses in Leprosy. **Frontiers in Immunology**. v. 9 p. 518. (2018)

QIAN HE, et al., Pentraxin 3 Polimorfismos do gene e aspergilose pulmonar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, *doenças infecciosas clínicas* , volume 66, edição 2, 15 de janeiro de 2018, páginas 261–267,

QIU C, LIU T, LUO D E XIE Z. Pentraxin 3: a powerful orchestrator in urinary tract infection. *Nanotheranostics*. 2021 May 12;5(4):445-447. doi: 10.7150/ntno.60901. PMID: 34055573; PMCID: PMC8156218.

RIBEIRO D.M., et al, Panorama epidemiológico da Hanseníase, doença tropical negligenciada que assola o nordeste brasileiro. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 1, e 23111124884, 2022

RIBEIRO G.C. E LANA FCF. Incapacidades físicas em hanseníase: caracterização, fatores relacionados e evolução. **Cogitare Enferm**. 2015 Jul/set; 20(3): 496-503

RIDLEY; JOPLING . Classification of Leprosy According to Immunity A Five-group System I. **International Journal of leprosy**. Volume 34, número 3, 1966.

SANTOS, A.R. e IGNOTTI, E. Prevenção de incapacidade física por hanseníase no Brasil: análise histórica. **Ciência & Saúde Coletiva**, 25(10):3731-3744, 2020.

SANTOS, L.B. Hanseníase: Aspectos epidemiológicos e evolução clínica em Pernambuco - Brasil, nos anos de 2001 a 2020. **Brazilian Journal of Health Review**. v.4, n.4, p.18102-18115.

SCOLLARD D.M. et al. Os desafios contínuos da hanseníase. **Clin Microbiol Rev**. 2006;19(2): 338–381

SHENEEF A, Hussein MT, Mohamed T, Mahmoud AA, Yousef LM, Alkady OA. Pentraxin 3 Genetic Variants and The Risk of Active Pulmonary Tuberculosis. **Egypt J Immunol**. 2017 Jan;24(1):21-27. PMID: 29120574

SILVA, F.F.R. **Avaliação dos atributos da atenção primária à saúde às pessoas acometidas pela hanseníase, segundo perspectiva dos enfermeiros de Petrolina-PE, 2020**. Cruz. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro- 2021.

SOUZA E.A. et al. Hanseníase e gênero no Nordeste Brasileiro. **Revista de Saúde Pública**. V. 52 P. 20; 2018.

SOUZA C.S., leprosy: clinical forms and differential diagnosis Medicina, Ribeirão Preto, Simpósio: **HANSENÍASE 30**: 325-334, cap 1 jul./set. 1997.

SOUZA, V.N.B. **Hanseníase : avanços e desafios.Imunologia da Hanseníase**. Brasília: NESPROM, 2014. 492 p.; 23 cm.

SOBRINHO, S. et al. Evaluation of incapacity level in leprosy: a strategy to sensitize and train the nursing team. **Revista Latino-Americana de Enfermagem** [online]. 2007, v. 15, n. 6 [Acessado 12 Janeiro 2023], pp. 1125-1130

TARIQUE, M. et al. Association of IL-10 Gene Polymorphism With IL-10 Secretion by CD4 and T Regulatory Cells in Human Leprosy. **Frontiers in Immunology**. August 2020 | Volume 11 | Article 1974

TRAÚZOLA, T.R. et al. Panorama geral da hanseníase no Brasil: uma análise epidemiológica. **Revista Eletrônica Acervo Saúde** | ISSN 2178-2091. REAS | Vol.15(6)

WHO. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals- A road map for neglected tropical diseases 2021–2030

WHO. World Health Organization [homepage on the Internet]. Global strategy for further reducing leprosy burden and sustaining leprosy control activities (2006-2010): Operational guidelines.

WOJTOWICZ A. et al, Polimorfismos PTX3 e Infecções por Moldes Invasivos Após Transplante de Órgãos Sólidos. *Infeccioso clínico doenças: uma publicação oficial da Sociedade de Doenças Infecciosas da América*. 2015; 61:619–622.

ZHANG D.F. et al. Genetic variants of complement genes ficolin-2, mannose-binding lectin and complement factor H are associated with leprosy in Han Chinese from Southwest China. **Hum Genet**. 2013 Jun;132(6):629-40.

ZENG Q., et al, rs1840680 single nucleotide polymorphism in Pentraxin 3: a potential protective biomarker of severe community-acquired pneumonia. **J Int Med Res**. 2021

APÊNDICE

Formulário de registro de pacientes



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:		

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo imunogenético da hanseníase nos municípios de Petrolina-PE e Juazeiro-BA

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: 5

CAAE: 66179617.7.0000.5196

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: 5.108.215

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda do projeto de pesquisa Pesquisador Rodrigo Feliciano do Carmo e equipe, submetido ao comitê de ética e

deontologia em estudos e pesquisas – CEDEP da

Universidade Federal do Vale do São Francisco, o qual foi extinto.

A hanseníase é uma doença complexa, causada pelo *Mycobacterium leprae*. Cinco principais formas clínicas têm sido descritas e estão associadas ao tipo de resposta imune do hospedeiro à infecção. Evidências sugerem que a variabilidade genética do hospedeiro pode ser um fator crucial para o desenvolvimento de formas clínicas mais leves ou agressivas durante a infecção. Polimorfismos de único nucleotídeo (SNPs) em genes relacionados a resposta imune do hospedeiro têm sido descritos na literatura como um dos fatores associados a diferentes formas clínicas da doença. Entretanto, ainda existe uma grande lacuna de conhecimento em relação ao processo imunopatológico da doença, que pode ser responsável pelo desenvolvimento de formas graves da hanseníase.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cep.hcpe@ebserh.gov.br

Continuação do Parecer: 5.108.215

Identificar mecanismos imunológicos e genéticos associados a hanseníase. Objetivos específicos

- Caracterizar os pacientes com hanseníase de acordo com suas variáveis clínicas;
- Determinar a frequência alélica e genotípica de polimorfismos em grupo de pacientes com hanseníase;
- Determinar a frequência alélica e genotípica de polimorfismos em grupo de indivíduos controles saudáveis;
- Determinar os níveis de expressão de moléculas associadas a imunidade em pacientes com hanseníase;
- Determinar os níveis séricos de moléculas associadas a imunidade em pacientes com hanseníase.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos o pesquisador define: " A amostra para o estudo por imunofluorescência será obtida uma pequena parte do fragmento que será retirado para o exame histopatológico requisitado pelo médico para diagnóstico e definição do tratamento do paciente. Este procedimento é importante para o diagnóstico e classificação da doença e oferece riscos inerentes ao procedimento, dessa forma não será realizada uma biopsia especificamente para esse estudo. Além disso, será retirada uma única coleta de 10 ml de sangue por punção venosa, por profissionais habilitados e treinados para tal, entretanto um risco de maior gravidade para o paciente seria a não coleta por dificuldade em puncionar a veia do paciente e esse fato pode representar um pequeno risco de ocasionar um pequeno hematoma no paciente no local da punção, mesmo que esse acontecimento seja muito raro de acontecer".

Em relação aos benefícios o pesquisador informa que a pesquisa irá: "Fornecer subsídios para o desenho de estratégias terapêuticas empregando as moléculas estudadas; fornecer subsídios para estabelecer o melhor manejo clínico dos pacientes com hanseníase; formar novos pesquisadores na área de imunogenética e pesquisa clínica; consolidar parcerias com outros centros de pesquisa para o estudo da infecção pelo M. leprae".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador faz um breve relato sobre a doença: "A hanseníase é uma doença complexa e agressiva, que acomete milhares de pessoas no Brasil e no mundo. Fatores relacionados à resposta imune do hospedeiro estão associados com as diversas formas clínicas da hanseníase. Sabe-se que a resposta imune do hospedeiro é regulada geneticamente, e que essa regulação pode sofrer

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cep.hcpe@ebserh.gov.br

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 5.108.215

variações devido a alterações em genes relacionados a imunidade. Estima-se que o genoma humano contenha cerca de 1,42 milhões de variações do tipo SNPs".

E justifica a importância da pesquisa: "Portanto, o estudo dessas variações ao longo do genoma é de fundamental importância para a determinação de fatores associados à gravidade da doença, permitindo assim uma melhor compreensão da patogênese da hanseníase e seu melhor manejo clínico. A principal hipótese desse estudo é de que fatores imunológicos e genéticos do hospedeiro possam influenciar o curso clínico da doença".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1660374_E2.pdf	22/10/2021 11:14:15		Aceito
Outros	Carta_resposta_2.pdf	22/10/2021 11:13:16	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	Projeto_E2.pdf	30/09/2021 15:36:08	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	30/09/2021 15:35:19	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_V2_CEP.pdf	30/09/2021 15:35:04	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	30/09/2021 11:59:44	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração do Patrocinador	Termo_FACEPE.pdf	11/08/2021 09:34:40	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	Lattes_Rodrigo.pdf	11/08/2021 09:31:35	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	Lattes_Renata.pdf	11/08/2021 09:31:16	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	Lattes_Ingrid.pdf	11/08/2021 09:31:06	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C,3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 5.108.215

Outros	Lattes_AndreFernandes.pdf	11/08/2021 09:30:56	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	Lattes_AnaClara.pdf	11/08/2021 09:30:34	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Andre.pdf	11/08/2021 09:30:10	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_AnaClara.pdf	11/08/2021 09:29:57	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_HEMOBA.pdf	01/07/2021 12:39:36	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	confi_renata.pdf	05/10/2020 15:27:56	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	confi_ingrid.pdf	05/10/2020 15:27:42	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	questionario.pdf	24/03/2017 15:04:57	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	24/03/2017 15:03:53	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	Confidencialidade_Rodrigo.pdf	24/03/2017 14:50:34	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	Compromisso.pdf	24/03/2017 14:48:35	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	anuencia_univasf.pdf	24/03/2017 14:46:58	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	anuencia_petrolina.pdf	24/03/2017 14:46:41	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	anuencia_juazeiro.pdf	24/03/2017 14:46:15	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	24/03/2017 12:10:38	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 16 de Novembro de 2021

**Assinado por:
Ana Caetano
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 5.108.215

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br

ANEXO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: “Estudo imunogenético da hanseníase nos municípios de Petrolina-PE e Juazeiro-BA”

CAEE Nº:

Nome do(a) Pesquisador(a) responsável: Rodrigo Feliciano do Carmo

Você está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa que tem como finalidade investigar a relação de fatores imunológicos e genéticos com a hanseníase. Ainda é desconhecido o porquê de alguns pacientes com hanseníase desenvolverem formas graves da doença de forma mais rápida que outros pacientes. Esse estudo ajudará a uma melhor compreensão de fatores agravantes, podendo fornecer conhecimento para um melhor manejo dos pacientes infectados. Sua participação é importante, porém, você não deve aceitar participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça, se desejar, qualquer pergunta para esclarecimento.

Envolvimento na pesquisa: ao participar deste estudo a sra (sr) permitirá que o (a) pesquisador (a) retire uma amostra de 10 ml de sangue da sua veia, por profissionais durante o seu atendimento. Também será obtida uma pequena parte do fragmento da pele (aprox. 0,5 cm) que é retirado para o exame histopatológico de rotina requisitado pelo médico para orientar o tratamento do paciente. Este procedimento é importante para que o paciente seja avaliado quanto sua necessidade de tratamento, dessa forma não será realizada uma biópsia especificamente para esse estudo. Algumas perguntas serão feitas ao senhor (a), relacionadas ao seu tratamento, através de um questionário.

Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução No. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde).

Riscos, desconfortos e benefícios: a participação nesta pesquisa não infringe as normas legais e éticas. A realização da biópsia oferece riscos inerentes ao procedimento, e será realizado por um médico habilitado. A região da punção poderá ficar dolorida durante as primeiras 24 horas após o procedimento. Também será retirada uma única coleta de 10 ml de sangue por punção venosa, por profissionais habilitados e treinados para tal, entretanto um risco de maior gravidade seria a não coleta por dificuldade em puncionar a veia e esse fato pode representar um pequeno risco de ocasionar uma pequena mancha roxa no local da punção, mesmo que esse acontecimento seja muito raro de acontecer. Caso você venha a sentir algo dentro desses padrões, comunicar imediatamente ao pesquisador para que sejam tomadas as devidas providências através do profissional de enfermagem presente no local. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade. Ao participar desta pesquisa a sra (sr.) não terá nenhum benefício direto. Indiretamente, espera-se que a pesquisa possa trazer informações importantes sobre a influência de mudanças genéticas na gravidade da doença, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa fornecer subsídios para o desenho de estratégias terapêuticas empregando as moléculas estudadas e fornecer subsídios para estabelecer o melhor manejo clínico dos pacientes com hanseníase,

Garantias éticas: a sra (sr.) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação. É garantido ainda o seu direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Você tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo.

Confidencialidade: é garantida a manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes da pesquisa, mesmo após o término da pesquisa. Somente o(s) pesquisador(es) terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo ao publicar os resultados.

É garantido ainda que você poderá ter acesso aos resultados com o(s) pesquisador(es). Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa com o(s) pesquisador(es) do projeto e, para quaisquer dúvida ética, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa. Os contatos estão descritos no final deste termo.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Eu, _____ DECLARO, que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto voluntariamente a participação nesta pesquisa, declarando ainda que o termo foi assinado em duas vias, uma ficando comigo e outra com o pesquisador.

_____, _____ de _____ de 20____

Assinatura do Participante da Pesquisa

Nome do Pesquisador responsável pela aplicação do TCLE

Assinatura do Pesquisador responsável pela aplicação do TCLE

Polegar Direito

Pesquisador Responsável: Rodrigo Feliciano do Carmo, Colegiado de Farmácia, Av. José de Sá Maniçoba, S/N, E-mail: rodrigo.carmo@univasf.edu.br, Fone: (87) 2101-6862.

Demais pesquisadores da equipe de pesquisa: Talita Suzany Siqueira dos Santos e Patrícia Muniz Mendes Freire de Moura.

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar:

COMITÊ DE ÉTICA E DEONTOLOGIA EM PESQUISA – CEDEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO - UNIVASF

Av. José de Sá Maniçoba, S/N – Centro - Petrolina/PE – Prédio da Reitoria – 2º andar

Telefone do Comitê: 87 2101-6896 - E-mail: cedep@univasf.edu.br